

THESIS

MUNICH

1967

KLINIK UND THERAPIE
DER POLYCYTHÄMIA VERA

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Waltraud Lutz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0066

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS

KLINIK UND THERAPIE DER POLYCYTHÄMIA VERA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Waltraud L u t z
geb. Sepp
aus Marktoberdorf

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter;	Professor Dr. H. W. PABST
Mitberichterstatter;	Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS
Dekan;	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Oktober 1967

INHALTSVERZEICHNIS

I. VORWORT	1
II. EINLEITUNG	2
III. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	3
1. Die Bedeutung der Polymerisation	3
2. Die Kinetik der Polymerisation	4
3. Die Mechanismen der Polymerisation	5
4. Die Eigenschaften der Polymere	6
IV. EXPERIMENTELLE METHODEN	7
1. Die Polymerisation in der Lösung	7
2. Die Polymerisation in der Schmelze	8
3. Die Polymerisation in der Gasphase	9
4. Die Polymerisation an der Oberfläche	10
5. Die Polymerisation in der Emulsion	11
6. Die Polymerisation in der Suspension	12
7. Die Polymerisation in der Masse	13
8. Die Polymerisation in der Schmelze	14
9. Die Polymerisation in der Gasphase	15
10. Die Polymerisation an der Oberfläche	16
11. Die Polymerisation in der Emulsion	17
12. Die Polymerisation in der Suspension	18
13. Die Polymerisation in der Masse	19
14. Die Polymerisation in der Schmelze	20
15. Die Polymerisation in der Gasphase	21
16. Die Polymerisation an der Oberfläche	22
17. Die Polymerisation in der Emulsion	23
18. Die Polymerisation in der Suspension	24
19. Die Polymerisation in der Masse	25
20. Die Polymerisation in der Schmelze	26
21. Die Polymerisation in der Gasphase	27
22. Die Polymerisation an der Oberfläche	28
23. Die Polymerisation in der Emulsion	29
24. Die Polymerisation in der Suspension	30
25. Die Polymerisation in der Masse	31
26. Die Polymerisation in der Schmelze	32
27. Die Polymerisation in der Gasphase	33
28. Die Polymerisation an der Oberfläche	34
29. Die Polymerisation in der Emulsion	35
30. Die Polymerisation in der Suspension	36
31. Die Polymerisation in der Masse	37
32. Die Polymerisation in der Schmelze	38
33. Die Polymerisation in der Gasphase	39
34. Die Polymerisation an der Oberfläche	40
35. Die Polymerisation in der Emulsion	41
36. Die Polymerisation in der Suspension	42
37. Die Polymerisation in der Masse	43
38. Die Polymerisation in der Schmelze	44
39. Die Polymerisation in der Gasphase	45
40. Die Polymerisation an der Oberfläche	46
41. Die Polymerisation in der Emulsion	47
42. Die Polymerisation in der Suspension	48
43. Die Polymerisation in der Masse	49
44. Die Polymerisation in der Schmelze	50
45. Die Polymerisation in der Gasphase	51
46. Die Polymerisation an der Oberfläche	52
47. Die Polymerisation in der Emulsion	53
48. Die Polymerisation in der Suspension	54
49. Die Polymerisation in der Masse	55
50. Die Polymerisation in der Schmelze	56
51. Die Polymerisation in der Gasphase	57
52. Die Polymerisation an der Oberfläche	58
53. Die Polymerisation in der Emulsion	59
54. Die Polymerisation in der Suspension	60
55. Die Polymerisation in der Masse	61
56. Die Polymerisation in der Schmelze	62
57. Die Polymerisation in der Gasphase	63
58. Die Polymerisation an der Oberfläche	64
59. Die Polymerisation in der Emulsion	65
60. Die Polymerisation in der Suspension	66
61. Die Polymerisation in der Masse	67
62. Die Polymerisation in der Schmelze	68
63. Die Polymerisation in der Gasphase	69
64. Die Polymerisation an der Oberfläche	70
65. Die Polymerisation in der Emulsion	71
66. Die Polymerisation in der Suspension	72
67. Die Polymerisation in der Masse	73
68. Die Polymerisation in der Schmelze	74
69. Die Polymerisation in der Gasphase	75
70. Die Polymerisation an der Oberfläche	76
71. Die Polymerisation in der Emulsion	77
72. Die Polymerisation in der Suspension	78
73. Die Polymerisation in der Masse	79
74. Die Polymerisation in der Schmelze	80
75. Die Polymerisation in der Gasphase	81
76. Die Polymerisation an der Oberfläche	82
77. Die Polymerisation in der Emulsion	83
78. Die Polymerisation in der Suspension	84
79. Die Polymerisation in der Masse	85
80. Die Polymerisation in der Schmelze	86
81. Die Polymerisation in der Gasphase	87
82. Die Polymerisation an der Oberfläche	88
83. Die Polymerisation in der Emulsion	89
84. Die Polymerisation in der Suspension	90
85. Die Polymerisation in der Masse	91
86. Die Polymerisation in der Schmelze	92
87. Die Polymerisation in der Gasphase	93
88. Die Polymerisation an der Oberfläche	94
89. Die Polymerisation in der Emulsion	95
90. Die Polymerisation in der Suspension	96
91. Die Polymerisation in der Masse	97
92. Die Polymerisation in der Schmelze	98
93. Die Polymerisation in der Gasphase	99
94. Die Polymerisation an der Oberfläche	100
95. Die Polymerisation in der Emulsion	101
96. Die Polymerisation in der Suspension	102
97. Die Polymerisation in der Masse	103
98. Die Polymerisation in der Schmelze	104
99. Die Polymerisation in der Gasphase	105
100. Die Polymerisation an der Oberfläche	106

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	7
B. KLINIK DER POLYCYTHÄMIA VERA	9
I. Vorstellung des Krankengutes	9
II. Anamnestiche Erhebungen - Allgemeine Befunde	10
III. Physikalische Erhebungen, Blut- und Kreislauf- befunde	12
IV. Das Knochenmark bei der Polycythämia vera	40
V. Wichtige Komplikationen der Polycythämia vera	45
C. DIAGNOSE DER POLYCYTHÄMIA VERA	50
D. DIFFERENTIALDIAGNOSE DER POLYCYTHÄMIA VERA	52
E. THERAPIE DER POLYCYTHÄMIA VERA	54
I. Aderlaß	54
II. Chemotherapie	55
1. Daraprim	55
2. Urethan	56
3. Thiozyanat	57
4. Stickstofflost	57
5. Triäthylenmelamin	58
6. Thio-Tepa	59
7. Myleran	59
8. Trenimon	60
9. Natulan, Mannomustin, A -8103	60
III. Die Strahlenbehandlung	65
1. Behandlung mit Röntgenstrahlen	65
2. Behandlung mit radioaktivem Phosphor	66
F. ZUSAMMENFASSUNG	91
G. LITERATURVERZEICHNIS	95

A. EINLEITUNG

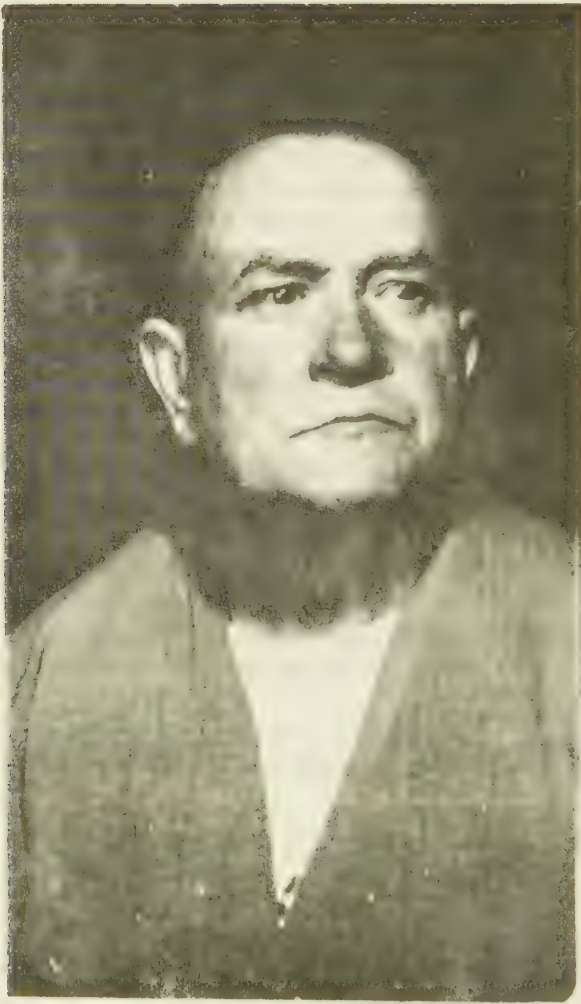
In der vorliegenden Arbeit stehen Klinik und Therapie der Polycythämia vera im Mittelpunkt der Betrachtung. Die Beobachtungen und Ergebnisse aus dem Krankenmaterial des Institutes für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München werden anderen Veröffentlichungen in der medizinischen Literatur gegenübergestellt und mit ihnen verglichen. Zunächst findet eine Vorstellung des Krankengutes unserer Münchener Klinik statt, dann wird genauer auf die physikalischen Erhebungen, Blut- und Kreislaufbefunde eingegangen. Besonders letztere spielen bei der Polycythämia vera eine wesentliche Rolle, da sie bei gut einem Drittel der Patienten Komplikationen auslösen, die zum Tode führen. Anschließend folgen Untersuchungen der O_2 -Sättigung des Blutes, des Eisenstoffwechsels und der alkalischen Leukocytenphosphatase. Von besonderem Interesse ist die Knochenmarksbiopsie.

Das sich anschließende Kapitel beschäftigt sich hauptsächlich mit den wichtigsten Komplikationen der Polycythämia vera und gibt Anleitung zu deren Bekämpfung.

Im Abschnitt der Diagnose werden die Kardinalsymptome der Krankheit geschildert, die für die sich anschließende Differentialdiagnose gegenüber verwandten Krankheiten sehr bedeutungsvoll sind.

Der letzte Teil der Arbeit befaßt sich mit der Therapie der Polycythämia vera.

Weitere Gesichtspunkte, insbesondere die Stellung der Polycythämia vera zu den Polyglobulien können aus der Arbeit von Walter Lutz, München 1967, ersehen werden.



Typisches Hautcolorit eines Patienten
mit Polycythämia vera

B. KLINIK DER POLYCYTHÄMIA VERA

I. Vorstellung unseres Krankengutes

Unser Krankengut umfaßt 100 Patienten mit Polycythämia vera, die im Zeitraum von 1956 bis 1966 in das Institut und die Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München zur Radiophosphorbehandlung überwiesen wurden. Die Diagnose gründet sich auf die drei Hauptsymptome Erythrose, Polyglobulie (erhöhte Erythrocytenwerte über 6 Mill./cmm, angehobener Hämatokrit über 50 %, vermehrte Leuko- und Thrombocytenzahlen) und Splenomegalie. In sehr vielen Fällen wurde sie noch durch Knochenmarksbiopsie (Myelotomie an der Darmbeinschaukel) und röntgenologische Untersuchung (Thorax) gesichert.

Klinische Symptome, Laborbefunde und Komplikationen der Polycythämia vera sind in vielen Handbüchern der Hämatologie (1, 2, 3) und in zahlreichen Übersichten (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) beschrieben.

II. Anamnestische Erhebungen - Allgemeine Befunde

In der Anamnese der in der Literatur berichteten Fälle klagten fast alle Patienten über ein charakteristisches Haut- und Schleimhautkolorit, Schwindel

	Frauen	Männer	Gesamtzahl
Erythrose	36	44	80
Schwindel + Ohrensausen	27	28	55
Kopfschmerzen	15	28	43
Schwäche + Ermüdbarkeit	14	17	31
Atembeschwerden	11	20	31
Sehstörungen	13	14	27
Schmerzen in den Extremitäten	13	14	27
Herzbeschwerden	10	16	26
Völlegefühl und Schmerzen im Abdomen	9	13	22
Schweißausbruch und Hitzegefühl	12	7	19
Blutungsneigung	13	3	16
Erbrechen	6	7	13
Bewußtlosigkeit	3	8	11
Pruritus	6	2	8
Parästhesien	5	2	7
Schmerzen in der Brust	1	5	6
Gewichtsverlust	4	2	6
Schlaflosigkeit	1	2	3

Tab. 1 Subjektive Symptome von 100 Patienten mit Polycythämia vera aus unserer Münchener Klinik

und Ohrensausen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hitzegefühl und Schweißausbruch, Atemnot, Herzklopfen, Schlaflosigkeit und Vergeßlichkeit. Aus diesen Symptomen resultiert eine allgemeine Abnahme der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit. Als Komplikationen werden Thrombosen, Blutungsneigung, Ulcera, Schmerzen und Völlegefühl im Abdomen, Juckreiz und Parästhesien, Lähmungserscheinungen, Herzbeschwerden, Erbrechen und Störungen im Magen- Darmtrakt angegeben.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die subjektiven Symptome und die Komplikationen unserer Münchener Patienten in der Reihenfolge ihrer zahlenmäßig auftretenden Häufigkeit.

	Frauen	Männer	Gesamtzahl
Lungenfibrose	18	15	33
Lungenstauung	18	9	27
cardiale Insuffizienz	10	16	26
Varicen	20	6	26
Ulcera und Ödeme an Beinen	12	7	19
Hämorrhagien	13	3	16
Thrombosen (exclusiv coronar und cerebral)	8	5	13
Erbrechen + Übelkeit	6	7	13
neurolog. Ausfälle	7	6	13
Gastritis	3	6	9
Thrombosen (cerebral)	6	2	8
Magenulcera	6	1	7
Thrombosen (coronar)	4	1	5
Gicht	1	2	3

Tab. 2 Komplikationen von 100 Patienten mit Polycythämia vera
aus unserer Münchener Klinik

III. Physikalische Erhebungen, Blut- und Kreislaufbefunde

Es wird angenommen, daß die meisten physikalischen Erhebungen bei der Polycythämia vera auf die vermehrte Erythrocytenzahl und das erhöhte Blutvolumen zurückzuführen sind. So werden nicht nur Cyanose und Gefäßkomplikationen dadurch erklärt, ebenso sind verschiedene Autoren (1, 2, 3, 4) der Meinung, daß auch die Vergrößerung von Milz und Leber in der Phase des hohen Blutvolumens ihre Ursache darin habe. In einem späteren Stadium des Krankheitsverlaufes mag dann die extramedulläre Blutbildung dafür eine Rolle spielen (2).

Der häufigste physikalische Befund ist die Erythrose. Allein unter unseren 100 Patienten zeigten 80 % eine deutliche blaurötliche Verfärbung des Gesichts und der Extremitäten. Besonders gezeichnet waren Lippen und Kinngegend, Nase und Ohren sowie die Mundschleimhaut. LAWRENCE (5) fand bei 62 % seiner Kranken eine Cyanose und WASSERMANN (2) gibt ähnliche Daten an. Alleinige Ursache ist die enorme Blutvolumenerhöhung. Das Kolorit weist bei der Polycythämia vera mehr eine rötliche Tönung auf im Gegensatz zur rein blauen Cyanose bei hypoxämischen Polyglobulien (5). Die Erklärung liegt in einem absoluten Sauerstoffmangel des Blutes, der bei der Polycythämia vera nicht vorhanden ist. Trommelschlegelfinger wurden von LAWRENCE nicht beobachtet (5).

Bei 75 % unserer Patienten konnte eine Vergrößerung der Milz diagnostiziert werden, in einigen Fällen gelang dieser für die Differentialdiagnose wichtige Nachweis nur durch Röntgenaufnahmen. Neuerdings schlägt FISCHER (19) die scintigraphische Darstellung der Milz vor (Siehe Abb. 1 und Abb. 2). Bei 19 Patienten mit Polycythämie fand sich die Milz 14 mal scintigraphisch, dagegen nur einmal klinisch vergrößert. Er stellte zudem fest, daß gerade die am stärksten vergrößerten Milzen sich der Palpation entziehen. Er verfügt über mehrere Beobachtungen, bei denen sich das vergrößerte Organ nicht wie üblich von cranial - dorsal nach caudal - ventral, das heißt also auf die Bauchwand zu entwickelte, sondern senkrecht von cranial nach caudal gerichtet war. CALABRESI (6) fand in einer Literaturübersicht von 760 Polycythämikern 478 mal eine vergrößerte Milz. Bei 50 unserer Patienten betrug die Splenomegalie nur 1 - 3 Querfinger, bei 24 jedoch machte sie ungefähr eine Handbreite aus. 2 Patienten hatten eine bis ins Becken reichende Milz. So ist es nicht verwunderlich, daß 22 % unserer Kranken über Schmerzen und Völlegefühl im Oberbauch klagten. Wie oben schon erwähnt, halten viele Autoren das erhöhte Blutvolumen für die Ursache der Splenomegalie, allerdings stellten BERLIN und

LÄWRENCE (1, 5) eine direkte Korrelation zwischen Splenomegalie und der Anzahl der weißen Blutkörperchen fest, was den Verdacht einer extramedullären Blutbildung oder einer leukämischen Infiltration im Endstadium einer Polycythämia vera erhärtet. Auch bei einer unserer Patientinnen wurde im Sektionsbefund neben diversen Infarkten eine myeloische Hyperplasie der Milz diagnostiziert. Stärkere Beschwerden im linken Oberbauch mit beträchtlicher Milzvergrößerung können auch auf einen Milzinfarkt auf Grund einer Milzvenenthrombose hinweisen (7). Eine stark vergrößerte Milz wird von STECHER (17) als prognostisch ungünstig angesehen (Fig. 1 und Tab. 3).

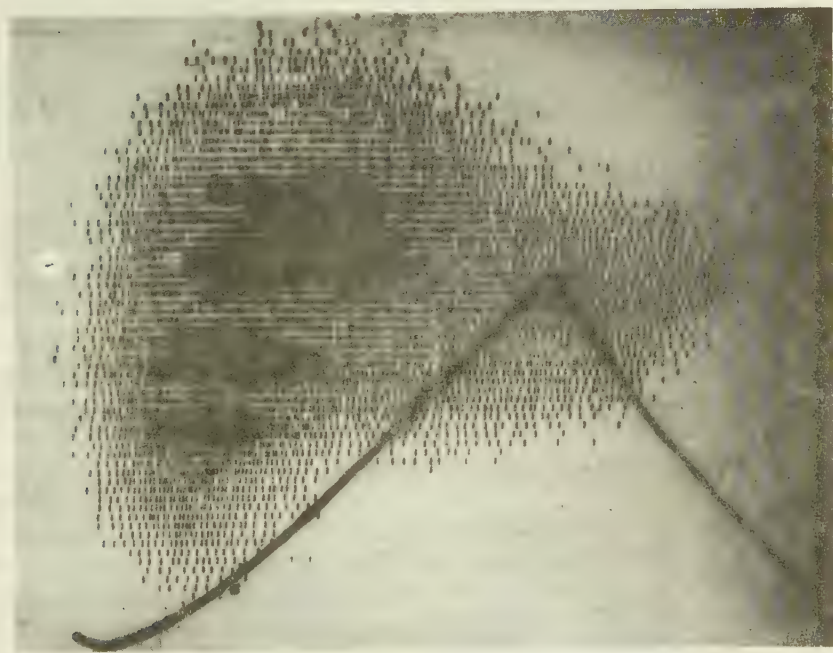


Abb. 1

Milz- und Leberscintigramm beim Gesunden
(Leber dargestellt, Milz nicht sichtbar)



Abb. 2 Milz- und Leberscintigramm eines Patienten mit Polycythämia vera aus unserer Münchener Klinik (deutliche Darstellung der Milz)

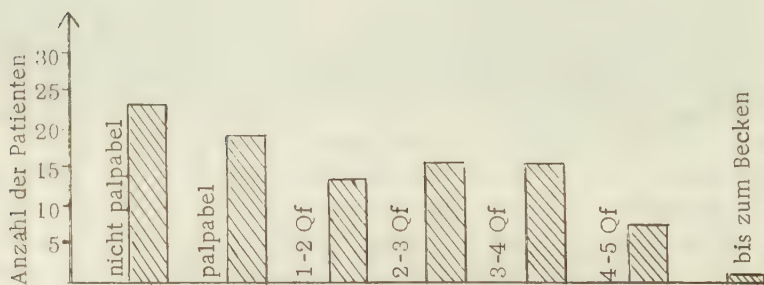


Fig. 1 Variationen der Milzgröße bei 100 Patienten der Münchener Klinik

	nicht palpabel	am RB palpabel	1-2 ⁺ Qf	2-3	3-4	4-5	bis Nabel	bis Becken
♀	6	9	5	8	9	4	-	2
♂	18	11	9	8	7	4	-	-
♀+♂	24	20	14	16	16	8	-	2

Tab. 3 Variationen der Milzgröße bei 100 Patienten der Münchener Klinik

+) unter dem Rippenbogen

Oft findet man bei der Polycythämia vera eine Lebervergrößerung, wenn auch nicht in denselben Ausmaßen wie bei der Milz. Bei 13 unserer Patienten war die Leber eben palpabel, bei 71 war sie 1-5 Fingerbreit unter dem Rippenbogen tastbar. Bei LAWRENCE (5) zeigten nur 33 % der Patienten eine palpabel vergrößerte Leber. CALABRESI (6) konnte unter 720 Patienten bei 216 eine Lebervergrößerung finden, was einen Prozentsatz von 30 ausmacht. Eine Koincidenz der Polycythämia vera mit Lebercirrhose, die von einigen Autoren (8, 9) diskutiert wird, und die wir auch an einer Patientin unserer Münchener Klinik histologisch nachweisen konnten, dürfte für die Hepatomegalie nicht in Frage kommen (10, 5). Auch hier spielen das vergrößerte Blutvolumen und die dadurch erweiterten Gefäße die entscheidende Rolle. Zuweilen wird auch eine Pfortaderthrombose die unmittelbare Ursache sein (Mosse-Form) (11).

MINOT und BUCKMAN (12) wiesen vereinzelt myeloische Metaplasien in der Leber nach (Fig. 2 und Tab. 4). Eine unserer Patientinnen zeigte im Sektionsbefund eine myeloische Hyperplasie der Leber.

Der Blutdruck ist bei der Polycythämia vera häufig erhöht. Unter der Voraussetzung, daß bei 150/90 die pathologischen Werte beginnen, fanden wir bei 51 Patienten einen erhöhten systolischen und diastolischen RR. Höchstwerte waren 260 SRR und 140 DRR (Tab. 5, 6), (Fig. 3). Unter den gleichen Kriterien kamen auch DAMESHEK (13) und LAWRENCE (1) zu einem ähnlichen Ergebnis. Rund 50 % ihrer Patienten litten an zu hohem Blutdruck. Es gibt nach LAWRENCE keine Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Anzahl der roten Blutzellen (5). Für die Pathogenese der Hypertonie sind das erhöhte Blutvolumen und die gesteigerte Viskosität von mitwirkender

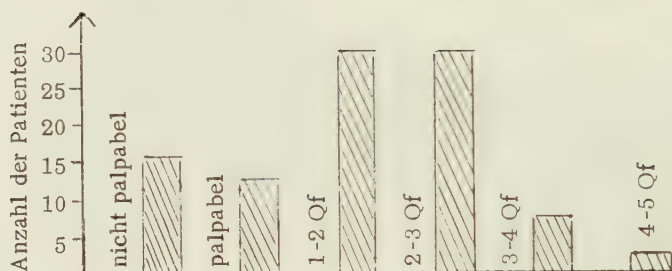


Fig. 2 Variationen der Lebergröße bei 100 Patienten der Münchener Klinik

	nicht palpabel	palpabel	1-2 ^{+) Qf.}	2-3 Qf.	3-4 Qf.	4-5 Qf.
♀	8	6	9	13	3	2
♂	8	7	21	17	5	1
♀+♂	16	13	30	30	8	3

Tab. 4 Variationen der Lebergröße bei 100 Patienten der Münchener Klinik

+) unter dem Rippenbogen

Bedeutung, was sich an der Normalisierung der Werte nach wirksamer Therapie zeigt. LAWRENCE (5) glaubt dazu noch, daß es durch den verlangsamten Blutstrom zu einer relativen Anoxie der Niere komme, wodurch hypertensive Substanzen aktiviert würden. Nach DOERING (14) ist diese Erklärung sehr unwahrscheinlich, da er bei der Untersuchung von 7 Polycythämikern eine beträchtliche Durchblutungssteigerung der Nieren feststellte. Die

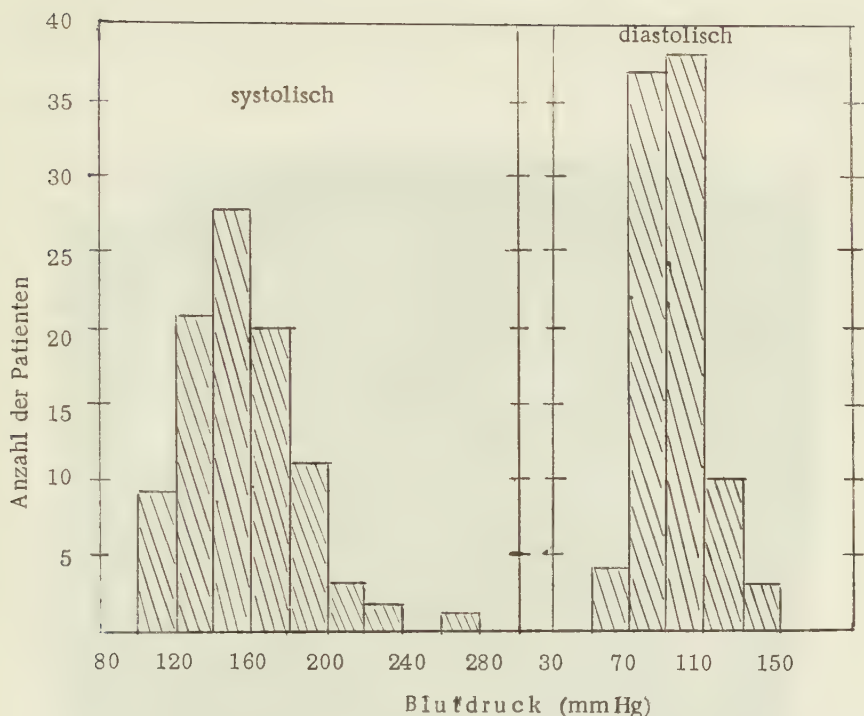


Fig. 3 Verteilung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte von 95 Polycythämikern der Münchener Klinik

Niere besitzt damit im Kreislauf der Polycythämia vera eine Sonderstellung.

Bei den meisten Patienten fand eine röntgenologische Untersuchung des Brustkorbes statt. Bei 36 Kranken beobachtete der interpretierende Röntgenologe eine deutliche Fibrosierung (siehe Abb. 3 und 4), in 27 Fällen typische Stauungszeichen. RICHTER und DEWITZ (15) konnten in 70 % ihrer Fälle eine charakteristisch vermehrte Lungenzeichnung nachweisen. Tomographisch ließ sich feststellen, daß diese von den erweiterten, blutüberfüllten Gefäßen herrührt. Die Autoren wiesen darauf hin, daß sich bei der Polycythämia vera die verbreiterten Schattenbänder der Gefäße im Gegensatz zur Polyglobulie

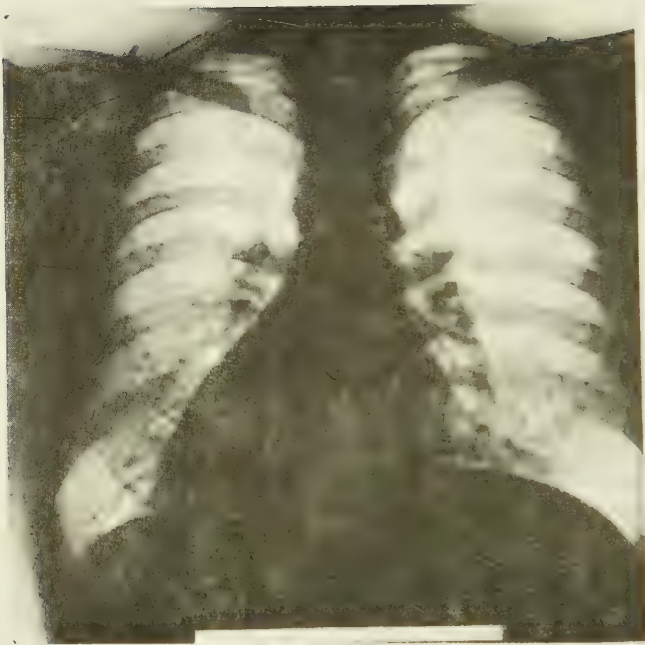


Abb. 3 Lungenstandardaufnahme einer normalen Lunge



Abb. 4 Lungenstandardaufnahme bei ausgeprägter Lungenfibrose als Folge einer Polycythämia vera

ganz harmonisch von der Lungenwurzel bis zur Peripherie hin verringern, was für die Differentialdiagnose von ausschlaggebender Bedeutung sei. Außerdem konnten sie feststellen, daß die Lungenventilation bis auf eine geringgradige Einschränkung infolge der blutüberfüllten Lungen nicht gestört sei.

Herzveränderungen konnten nach DOERING (7) röntgenologisch nicht festgestellt werden, außer bei stark ausgeprägtem Hochdruck. Die Dyspnoe, über die anamnestisch viel geklagt wird, ist in erster Linie cardial bedingt. HARROP und WINTROBE (16) beschreiben eine verminderte Vitalkapazität durch Blutüberfüllung der Gefäße.

KARTUM und HARTMANN (18) führten an 65 Polycythämikern EKG-Untersuchungen durch. Die Polyglobulie und die dadurch bewirkte Plethora mit Viskositätserhöhung des Blutes gehen mit folgenden EKG-Veränderungen einher:

1. Die mittlere elektrische Achse von QRS weicht leicht nach links;
2. das Verhältnis von r/S in $V_1 - V_3$ ist sehr klein (kleines r, tiefes S in V_3);
3. P-Zacken in Standard-Ableitungen meist spitz und vergrößert;
4. therapeutische Remissionen bewirken einen Rückgang der Veränderungen.

Als Erklärung für die Abweichungen werden Lageveränderungen nicht ausgeschlossen, wahrscheinlich spielt die Überlastung des rechten Herzens eine entscheidende Rolle.

Wie schon der Name Polycythämia vera sagt, handelt es sich um eine echte Zellvermehrung im Blut. Vermehrt sind in erster Linie die roten Blutkörperchen. Fig. 4 und Tab. 7 zeigen uns die Zellverteilung unserer Patienten, als sie zum ersten Mal in der Klinik erschienen.

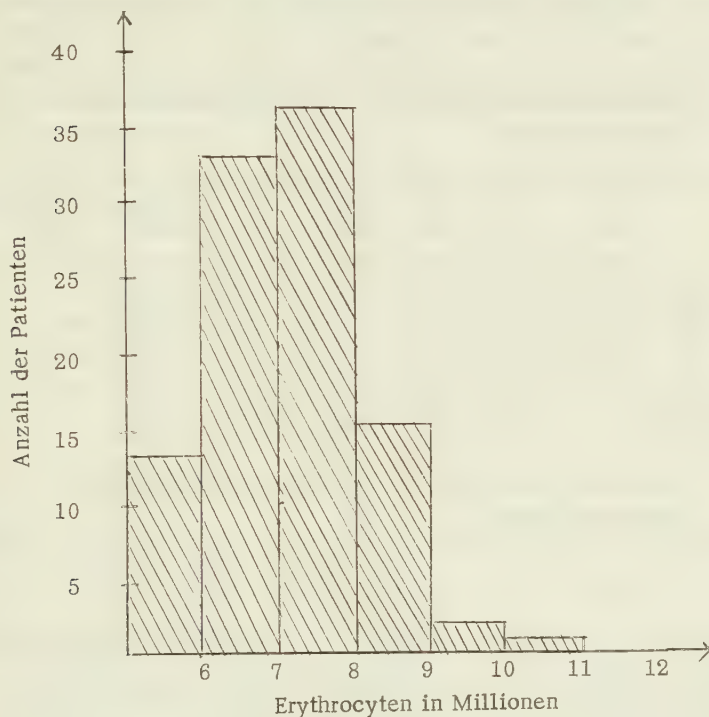


Fig. 4 Anzahl der Erythrocyten bei unseren Patienten mit Polycythämie vera zur Zeit der ersten Untersuchung

36 % wiesen eine Erythrocytenzahl von 7 - 8 Mill. /cmm auf, die nächstfolgende Gruppe hatte 6 - 7 Mill. /cmm. Ein Einzelfall mit genau 10 Mill. /cmm wurde beobachtet. Von den 13 Patienten, die die 6 Millionengrenze nicht erreichten, wurden einige schon kurze Zeit vorher mit P^{32} oder einem anderen Therapeutikum behandelt, bei 3 anderen mögen infolge von Blutungen verfälschte Blutwerte vorliegen. Eine deutliche Diskrepanz zwischen den Werten

80- 100- 120- 140- 160- 180- 200- 220- 240- 260-
100 120 140 160 180 200 220 240 260 280

♂	-	8	13	13	12	6	1	1	-	-
♀	-	1	8	15	8	5	2	1	-	1
♀+♂		9	21	28	20	11	3	2	-	1 = 95

Tab. 5 Systolische Blutdruckwerte von 95 Polycythämikern der Münchener Klinik

30- 50- 70- 90- 110- 130- 150-
50 70 90 110 130 150 170

♂	-	3	24	21	5	1	-
♀	-	1	16	17	5	2	-
♀+♂	-	4	40	38	10	3	- = 95

Tab. 6 Diastolische Blutdruckwerte von 95 Polycythämikern der Münchener Klinik

<6 6-7 7-8 8-9 9-10 10-11 11-12

♂	8	18	18	12	1	-	-
♀	5	15	18	3	1	1	-
♀+♂	13	33	36	15	2	1	-

Tab. 7 Anzahl der Erythrocyten (in Millionen) von 100 Polycythämikern der Münchener Klinik

der beiden Geschlechter scheint nicht zu bestehen. Zahlreiche Autoren (1, 2, 3, 4) fanden die roten Blutkörperchen ebenfalls auf 6 - 8 Millionen erhöht.

Die Price-Jones-Kurven zeigen bei der Polycythämia vera die üblichen

Mittelwerte, aber GREENFIELD und JONES (5) fanden doch eine größere Streuung der Erythrocytendurchmesser. Nach LAWRENCE (6) soll auch das Zellvolumen etwas größer als die Norm sein.

Die Lebensdauer der Erythrocyten wurde von mehreren Autoren mit 100-140 Tagen als normal festgestellt (7, 8). Nur die Produktion der roten Blutkörperchen sei um das 2 1/2fache vermehrt. LAWRENCE und BERLIN (9) zeigten in ihren Versuchen mit Fe⁵⁹ dagegen, daß bei der Polycythämia vera neben den Erythrocyten mit normaler Lebensdauer eine zweite Population mit verkürzter Lebensdauer existiert. Somit läßt sich auch der erhöhte Eisenstoffwechsel erklären. Letztere Zellen haben eine normale Funktion des O₂ und CO₂-Transportes (1).

Entsprechend den erhöhten Erythrocytenzahlen ist auch der Hämoglobinspiegel des Blutes erhöht.

	10 - 15	15 - 20	20 - 30
♂	-	21	31
♀	1	14	26
♀+♂	1	35	57

Tab. 8 Hb-Gehalt (in Gramm) von 93 Polycythämikern bei Einlieferung in unsere Klinik

Die Mehrzahl unserer Patienten wies Werte zwischen 20 und 30 g/100 ccm auf, alle bis auf einen zeigten eine deutliche Vermehrung des Hämoglobins. Der Hb-Gehalt des einzelnen Erythrocyten ist dabei normal oder leicht hypochrom (1), was auf vorhergegangene Aderlässe zurückgeführt werden kann (Tab. 8 und Fig. 5). Die Retikulocytenwerte liegen bei allen unseren Patienten über der Norm, bei 13 waren sie sogar um das 20 - 30fache erhöht. (Tab. 9)

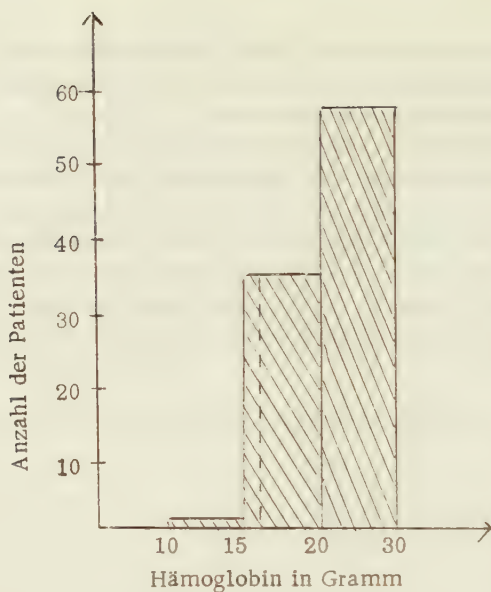


Fig. 5 Hb-Gehalt (in Gramm) von 93 Polycythämikern unserer Münchener Klinik

----- normaler Hb-Wert

	5-10‰	10-15‰	15-20‰	20-25‰	25-30‰	über 30‰
♂	6	11	14	6	3	-
♀	7	6	6	3	-	1
♀ + ♂	13	17	20	9	3	1

Tab. 9 Retikuloeytenzahlen von 63 Patienten mit Polycythämia vera unserer Münchener Klinik

Neben den roten Blutkörperchen sind bei mehr als der Hälfte unserer Kranken die Leukozyten über die Norm vermehrt (Tab. 10 und Fig. 6).

	<8	8-10	10-15	15-25	25-50	über 50
♂	23	10	16	7	-	-
♀	17	6	12	5	1	-
♀ + ♂	40	16	28	12	1	-

Tab. 10 Anzahl der Leucocyten bei 97 Patienten mit Polycythämia vera bei Einlieferung in unsere Klinik (in Tausend)

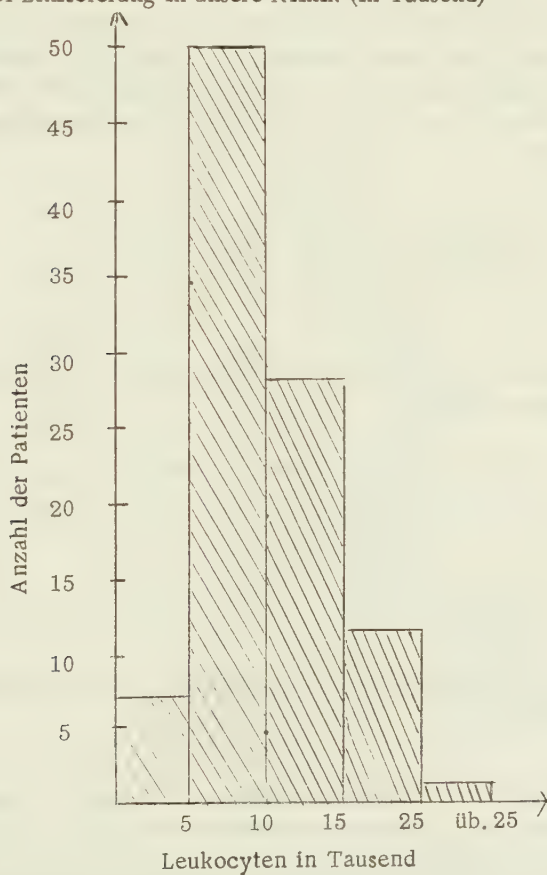


Fig. 6 Anzahl der Leucocyten (in Tausend) von 97 unserer Polycythämiker

Die anomalen Werte bewegen sich meist zwischen 8 000 und 25 000/cmm. Nur einer unserer Polycythämiker hatte über 25 000 Leucocyten pro cmm. Unter dem Krankengut von LAWRENCE (1) wiesen über 74 % der Patienten eine Anzahl von über 10 000, 5 % von über 50 000 Leucocyten pro cmm auf.

DAMESHEK (10), HALL (11), REINHARD (12) fanden ähnliche Daten. Meist nimmt die Zahl der weißen Blutkörperchen, oft gleichzeitig mit einem Größenzuwachs der Milz, erst im Endstadium einer Polycythämie zu und gar nicht selten wird der Übergang in ein leukämisches Blutbild oder in eine myeloische Leukämie gesehen (2).

Zur Ergänzung sei noch erwähnt, daß Eosinophile und Mastzellen bei der Polycythämia vera geringgradig vermehrt sein sollen (22). Während die Zunahme der Eosinophilen in unseren Krankengeschichten recht eindrucksvoll ist, kann eine Vermehrung der Mastzellen keine Bestätigung finden (Tab. 11 und 12).

	1-2	2-3	3-5	über 5
♂	23	8	13	10
♀	11	8	10	8
♀+♂	34	16	23	18

Tab. 11 Eosinophile Zellen (in %) bei 91 Polycythämikern unserer Münchener Klinik

	1-2	2-3	3-5	über 5
♂	25	4	2	-
♀	22	3	4	-
♀+♂	47	7	6	-

Tab. 12 Mastzellen (in %) bei 60 Polycythämikern unserer Münchener Klinik

Eine Erhöhung der Thrombocytenzahlen über den Normalwert von 300 000 begegnet uns sehr häufig bei der Polycythämia vera (1, 2, 3, 4). 33 Patienten hatten eine Plättchenzahl von über 300 000/cmm, 6 sogar über 500 000. DAMESHEK (10) und Mitarbeiter geben aus ihrem Krankengut Höchstwerte bis zu 6 Mill./cmm an. Die maximalen Werte von LAWRENCE (1) beliefen sich auf 1,4 Mill./cmm. Interessant ist, daß Patienten mit wirksam

	0-100	100-200	200-300	300-500	über 500
♂	1	14	21	17	3
♀	-	9	14	10	3
♀ + ♂	1	23	35	27	6

Tab. 13 Thrombocytenzahlen (in Tausend) von 92 Polycythämikern in unserer Münchener Klinik (Methode nach Fonio)

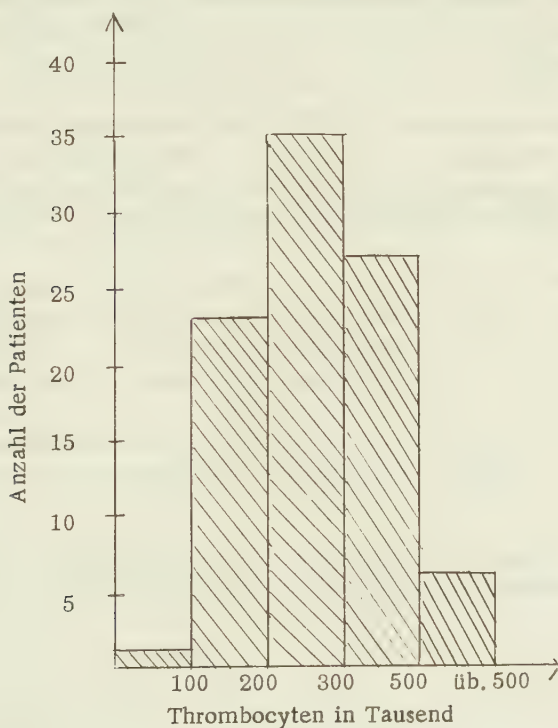


Fig. 7 Thrombocytenzahlen (in Tausend) von 92 Polycythämikern in unserer Münchener Klinik .

behandelter Polycythämie nie mehr die Ausgangswerte erreichen (1) (Tab. 13 und Fig. 7).

Die Blutsenkung ist meist sehr verlangsamt. So kann nach der üblichen Ablesezeit von 1 - 2 Stunden kein Ergebnis erkannt werden. Abweichungen von der Norm dürften ihre Ursache nicht in der Polycythämia vera haben.

Das Verhältnis des Zellvolumens zum Plasma, der Hämatokrit, zeigt eine typische Erhöhung an (der Normalwert liegt bei 45 - 50 %). Durch die große Erythrocytenmenge bei normalem oder leicht vermindertem Plasma (1) wird er weit über seine Normalgrenze hinaus verschoben (Tab. 14 und Fig. 8). 94 % unserer Patienten zeigten einen deutlich angehobenen Hämatokrit, bei 18 schwankten die Werte zwischen 70 % und 75 %. Als Höchstwert beobachteten wir 85 %.

Das Blutvolumen ist wegen der Überzahl der Erythrocyten stark angehoben. Eigene Untersuchungen von GÖTZ (16) an 5 Patienten unseres Krankengutes ergaben ein durchschnittliches Blutvolumen von 96,1 ccm/kg Körpergewicht und ein Gesamtblutvolumen zwischen 6,1 und 8,2 l (Tab. 15).

	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	über 70
♂	2	5	7	9	10	7	4
♀	2	-	5	5	5	6	1
♀ + ♂	4	5	12	14	15	13	5

Tab. 14 Hämatokritwerte (in %) von 68 Polycythämikern unserer Münchener Klinik

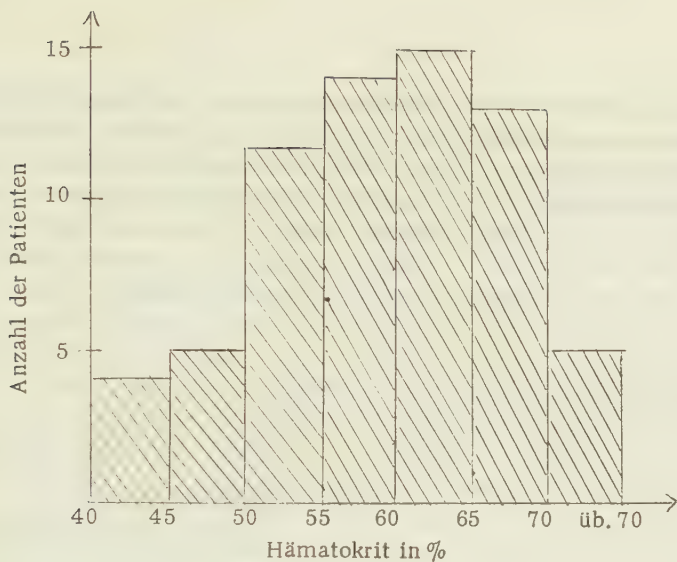


Fig. 8 Hämatokritwerte (in %) von 68 Polycythämikern unserer Münchener Klinik

Gesamtblut-	Blutvolumen pro
volumen	kg Körpergewicht

8255	105,8
6718	101,8
6699	84,8
6114	76,4
7691	111,5

Mittelwert 7095

96,1

Tab. 15 Blutvolumina (in cm^3) von 5 Patienten mit Polycythämia vera aus unserer Münchener Klinik (nach 16)

CALABRESI (13) führte Volumenbestimmungen bei 7 Patienten durch, bei allen zeigte es sich auf 83 - 133 ccm/kg erhöht. GIBSON, HARRIS und SWIGERT (14) fanden bei ihren Kranken Blutvolumina von über 16 l. HUBER, LEWIS und SZUR (31) untersuchten das Blutvolumen von 73 Polycythämikern und 16 Polyglobuliepatienten. Bei den meisten Patienten war es über die Norm erhöht. Im Mittel betrug es in der ersten Gruppe 94,7 ($\pm 17,7$) ml/kg, in der zweiten 83,8 ($\pm 15,1$) ml/kg (Fig. 9).

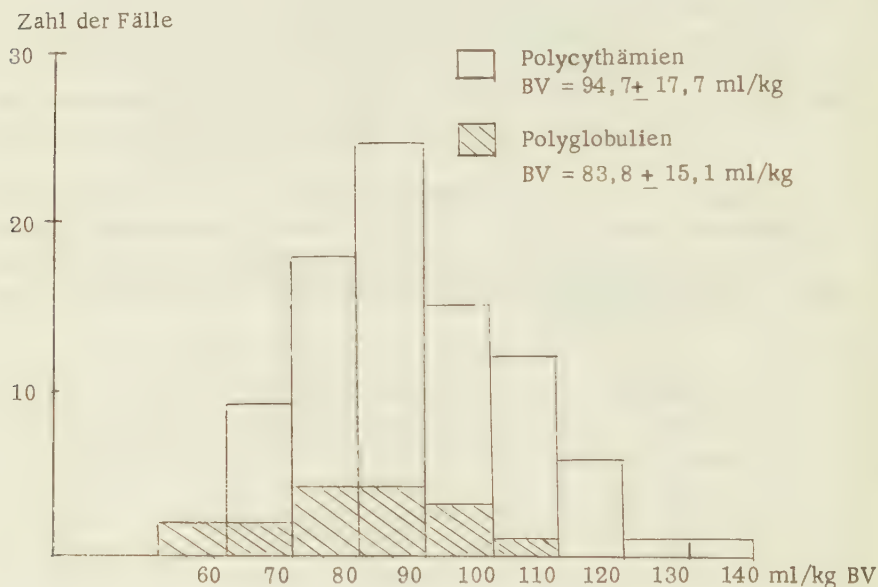


Fig. 9 Blutvolumen von 93 Polycythämikern und 16 Polyglobuliepatienten (nach 31)

BERLIN, LAWRENCE und GARTLAND (15) stellten bei all ihren Patienten mit einem Hämatokrit von über 55 % ein Gesamtvolumen von 83,8 - 93,9 ccm/kg fest (Normalwert 70 ccm/kg). Dabei war das Plasmavolumen bei 45 Patienten normal, bei 2 verringert und bei 8 leicht vermehrt. LAWRENCE (1) glaubt, daß der Blutvolumenanwachs nicht proportional der Zunahme der roten Blutkörperchen ist, da das Plasma meist vermindert sei.

GÖTZ (16) befaßt sich mit der Blutvolumenbestimmung der unteren

Extremitäten. Als Normalwert wurden 9,4 % vom Gesamtblutvolumen und 50,7 ccm pro 1000 ccm Bein ermittelt. Polycythämiker haben prozentual annähernd die gleiche Blutmenge im Bein wie gesunde Menschen (10,1 %), jedoch ist die Blutmenge pro Volumeneinheit Bein entsprechend dem erhöhten Gesamtblutvolumen ebenfalls hoch (83,6 cm³).

Die Viscosität oder innere Reibung des Blutes hängt vorwiegend von der Zahl der geformten Bestandteile des Blutes ab (17). Auch der CO₂-Gehalt beeinflusst die Viscosität des Blutes. Venöses Blut ist visköser als arterielles (17). Die große Zahl der roten Blutkörperchen und auch der anderen Blutzellen bei der Polycythämia vera bewirkt eine enorme Eindickung des Blutes. So beträgt nach LAWRENCE (1) und anderen (18) die Zunahme der relativen Viscosität bis zu einem 4fachen des Normalwertes. Daß daraus eine besondere Belastung für den Kreislauf entsteht, ist augenscheinlich. Besonders die Thrombosenbildung in den kleineren Gefäßen wird begünstigt. Die gestörte Blutzusammensetzung zeigt sich auch im Auftreten des Sludge-Phänomens. Statt des stetigen, gleichmäßigen Durchflusses der Blutzellen durch die Kapillaren kommt es zu Agglutinisierung und Verstopfung. Der Blutstrom ist nur noch stoßweise und unregelmäßig.

Aus der erhöhten Viscosität und dem vermehrten Blutvolumen resultiert eine Verlangsamung der Kreislaufzeit, die sich ungefähr durch den Quotienten Blutvolumen/Herzminutenvolumen definieren läßt. Das Herzminutenvolumen ist bei der Polycythämia vera normal (22, 29). Schon 1931 wiesen BLUMGART (19) und 1941 STEWART und Mitarbeiter (20) eine beträchtlich herabgesetzte Strömungsgeschwindigkeit bei der Polycythämia vera nach. Die Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit läßt sich durch die Bestimmung der Gewebs-Clearance für ein kleines J¹³¹-Depot demonstrieren (30, 22) (Fig. 10).

Nachdem dadurch automatisch eine Verminderung des O₂-Gehaltes im Blut eintritt und vermehrt reduziertes Hämoglobin aufkommt, ist die herabgesetzte Blutgeschwindigkeit nicht in geringem Maße für die Cyanose, die zuweilen beobachtete Erythromelalgie und die Beschwerden an den Extremitäten, besonders an den Beinen, verantwortlich.

Der Nierenkreislauf macht nach DOERING und WENKER (21) eine Ausnahme. Sie nahmen bei 7 Kranken mit Polycythämia vera eine Untersuchung der Nierenfunktion nach der Clearancemethodik vor (Bestimmung der Nierendurchblutung, der Filtrationsfraktion, des Glomerulusfiltrates und des Nierenwiderstandes). Der renale Blutfluß ließ die stärksten Abweichungen von allen erhobenen Meßwerten erkennen. Mit einem Mittelwert von 1621 ± 328,7 ml/Min.

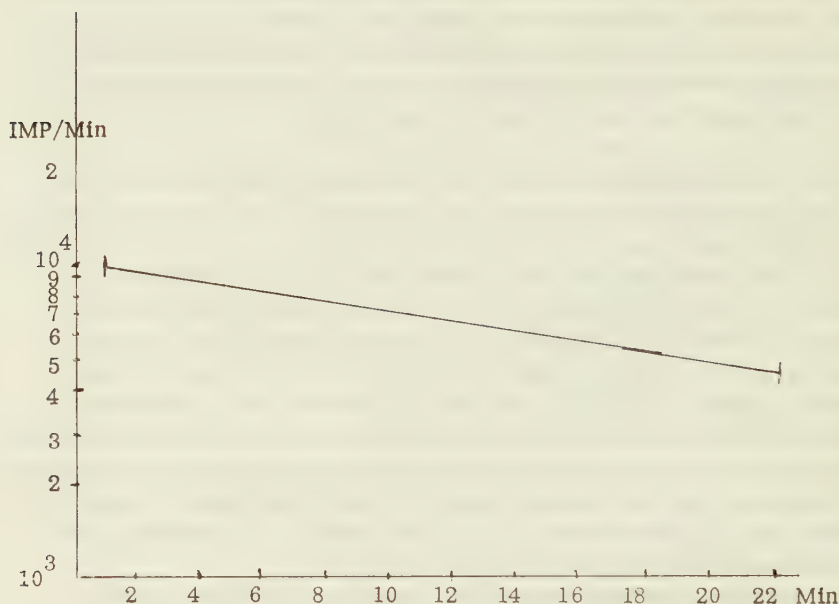


Fig. 10 Aktivitätsabfall eines J^{131} -Depots im Sternum bei einem Patienten mit Polycythämia vera. Die Halbwertszeit beträgt 18 Min., die Eliminierungsrate $0,0385 \text{ Min.}^{-1}$. Die Halbwertszeit ist gegenüber der Gesunder (10 Min.) vergrößert = verlangsamer Blutstrom (nach 22)

besteht eine erhebliche Erhöhung der Nierendurchblutung gegenüber der Gesunder (Mittelwert $964 \pm 139,7 \text{ ml/Min.}$). Dagegen weicht der renale Gesamtwiderstand bei allen Polycythämia-vera-Kranken (im Durchschnitt $5106 \pm 925 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5}$) beträchtlich ab gegenüber dem Gesunder (7500 ± 1390). Die Filtrationsfraktion, die der aus 100 ml des normalen Plasmaströmes gebildeten Glomerulusfiltratmenge entspricht, ist mit $23,1 \pm 3,02 \%$ erhöht (Normalwert $20 \pm 2,7 \%$).

Durch die Steigerung der Nierendurchblutung bei Erhöhung der Filtrationsfraktion und Herabsetzung des Nierenwiderstandes sucht die Niere des

Polycythämikern ein normales Glomerulusfiltrat zu gewährleisten. Erst bei längerem Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem Versagen des Kompensationsmechanismus und zur Einschränkung der Funktion.

Schließlich ergibt sich aus dem vergrößerten Blutvolumen auch eine erhöhte Gesamtkapazität des Kreislaufes, das bedeutet, daß die verschiedenen Blutgefäße mehr oder minder stark gedehnt und verbreitert werden. BROWN und SHEHARD (23) stellten mikrophotographisch einen um 10 % erhöhten prozentualen Flächenanteil der Gefäße an 1 mm² Haut fest. Der Zuwachs an Volumen und Zahl der Kapillaren betrug insgesamt 50 % bei der Polycythämie. WRIGHT (24) vermutet, daß die Kapillaren ihre gewundene Struktur verlieren und gleichsam eine massive Zellsäule darstellen. Nach GADERMANN (25) führt eine ausgeprägte Polycythämie zur Überfüllung des gesamten Kreislaufes, welche eine hämodynamische Starre im arteriellen Kreislauf zur Folge hat. Dadurch wird die regulative Anpassung des Kreislaufes an unterschiedliche Anforderungen beeinträchtigt. Daß durch diese Gefäßüberdehnung und durch die hohe Viskosität Erkrankungen der peripheren Gefäße entstehen, wird durch die Untersuchungen von BROWN, GRIFFIN (26, 27) und NORMAN (28) bestätigt. Als die häufigsten Gefäßkrankheiten sind stenosierende Gefäßprozesse mit Claudicatio intermittens, die jedoch häufig atherosklerotisch bedingt sind und durch die Blutveränderungen vielfach erst manifest werden, und die Thrombosen anzusprechen (22).

Auch in unserem Patientenkreis klagten die meisten Kranken über Verfärbungen an den Beinen, über Ulcera (19 %) oder Geh-Beschwerden (27 %).

Alle diese Kreislaufbefunde sind direkte Ursachen für den ausgedehnten Symptomenkomplex der Polycythämia vera. Solange die Vermehrung der Blutmenge und die Steigerung der Viskosität nicht beträchtlich sind, werden bei intaktem Kreislaufsystem gröbere Funktionsstörungen oder Abweichungen vom normalen Verhalten vermißt. Übersteigt jedoch die Volumenvermehrung des Blutes und die Erhöhung der Viskosität ein bestimmtes individuell außerordentlich verschiedenes Maß, so sind die charakteristischen Merkmale im Kreislaufverhalten zu erkennen (25). Sei es die Überforderung des Gefäßsystems mit Varicenbildung, Phlebitiden und Erythromelalgien, seien es stenosierende Gefäßprozesse im cerebralen, coronaren und peripheren Bereich der Blutbahn mit ihren fatalen Folgen oder seien es die weniger komplizierten Beschwerden wie Kopfschmerzen, Cyanose, Schwindel, die aus der übergroßen Gefäßfülle resultieren, immer sind die Hintergründe in der anomalen Zusammensetzung des Blutes zu suchen.

Unter den weiteren Ergebnissen der Blutuntersuchung verdienen noch die O₂-Sättigung des Blutes, der Eisenstoffwechsel und die alkalische Leukocyten-

phosphatase der besonderen Aufmerksamkeit. Die Abweichungen im Harnsäurespiegel werden unter dem Kapitel "die Komplikationen der Polycythämia vera" zusammen mit der Gicht abgehandelt. Die übrigen Erhebungen aus Blut und Serum liegen bei der Polycythämia vera weitgehend im Bereich der Norm.

Die O_2 -Sättigung des Blutes bei Polycythämia vera

Die O_2 -Sättigung des Blutes liegt bei der Polycythämia vera im normalen Bereich, manchmal ist sie leicht reduziert (1, 2, 3, 4, 5, 6). LAWRENCE (6) fand bei seinen Patienten eine durchschnittliche O_2 -Sättigung von 92,2 %, im Vergleich dazu 95,1 % bei Gesunden. Die leichte Verringerung wird durch Diffusionsstörungen des Sauerstoffs in den Alveolarmembranen (7), durch das hohe Alter, durch das Zusammentreffen mit einer Lungenerkrankung, durch Störung im Atemzentrum, durch Verringerung des Kapillarnetzes infolge von Embolien und Thrombosen sowie durch massive Überfüllung der Lungenstrombahn mit Erythrocyten erklärt (8, 4, 2, 3). Andere (9) vermuten, daß es bei längerem Bestehen der Polycythämia vera zu einer Pulmonalsklerose komme, die für die leichte Verminderung verantwortlich sei. Daß aber eine geringe Sauerstoffuntersättigung für die Pathogenese der Polycythämia vera keine Rolle spielt, zeigten LAWRENCE und Mitarbeiter (10) in ihrem klassischen Versuch: Inhalationen von 50 % O_2 vermochten wohl bei Polyglobulien eine Normalisierung des Blutbildes zu bewirken, bei der Polycythämia vera aber waren sie ohne jeden Erfolg. Im Gegensatz zur Polycythämia vera ist bei den Polyglobulien ein absoluter O_2 -Mangel im Blut nachzuweisen und nach CASSELS und MORSE (3) läßt sich bei der Sauerstoffdissoziationskurve oft eine Linksverschiebung erkennen (Fig. 11). Diese Unterschiede in der O_2 -Spannung des Blutes werden nicht selten zur Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder benutzt.

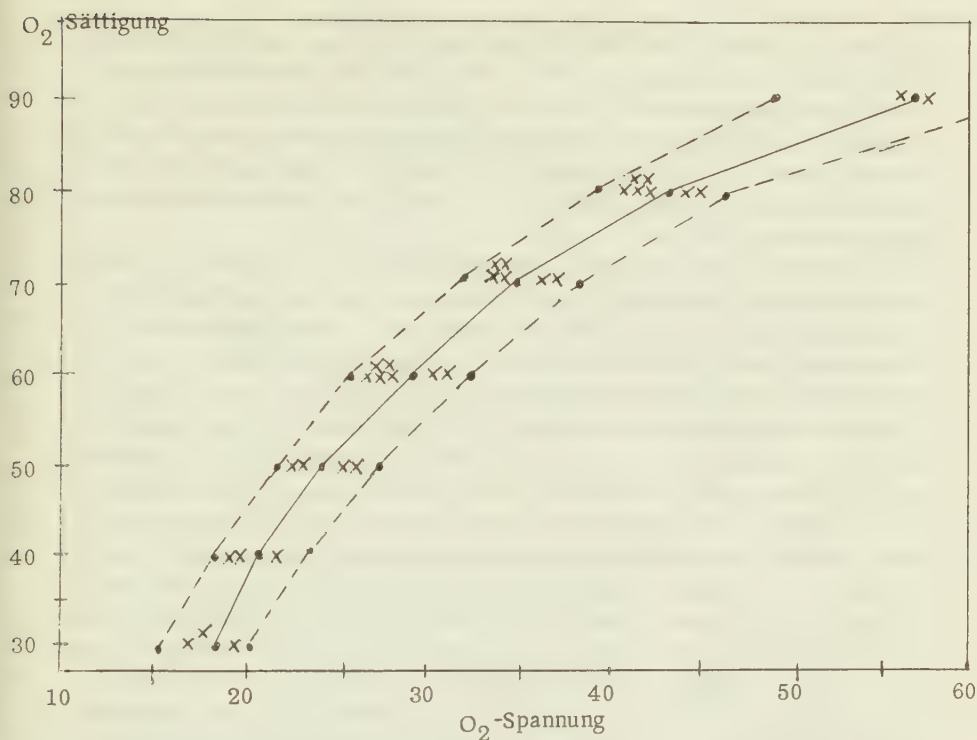


Fig. 11 O₂-Dissoziationskurven bei Gesunden und bei Patienten mit Polycythämia vera (nach 3)

- = mittlere Dissoziationskurve bei Gesunden
- - - = schließt normale Variationsfläche der Dissoziationskurve ein
- xxxx = Werte bei Polycythämia vera

Der Eisenstoffwechsel bei der Polycythämia vera

Der Eisenstoffwechsel verdient bei der Polycythämia vera besondere Beachtung. Die Eisenresorption ist sehr oft stark erhöht. PRIBILLA und Mitarbeiter (7) stellten bei 18 ihrer 25 untersuchten Patienten mit Polycythämia vera einen deutlichen Eisensog (mittl. Anstieg 222 μ % bzw. 226 μ %) fest. GOLDECK

und REMY (8) ermittelten bei 3 Patienten durch steil ansteigende Resorptionswerte ein gesteigertes Eisenbedürfnis. Dieses läßt sich leicht durch eine erhöhte Hämoglobinsynthese für die anwachsende Zellzahl erklären. Von größter Bedeutung für die Polycythämia vera ist vor allem die Abweichung im Plasmaeisenumsatz. Das Plasmaeisen ist an das β_2 -Globulin gebunden und wird zur Bildung der roten Blutkörperchen, sowie zum Austausch von Depot-eisen herangezogen.

Nach HEVESY (5) treten bei gesunden Menschen in 1 1/2 Stunden die Hälfte der vorhandenen Eisenatome aus dem Plasma aus, die gleiche Menge tritt aber aus den Körperzellen wieder ein, weil sich die Konzentration des Plasmaeisens im Laufe einiger Stunden kaum ändert. Der tägliche Plasmaeisenumsatz beträgt beim Gesunden durchschnittlich 11 - 50 mg (1, 2), bei Polycythämikern gibt ihn LAWRENCE (3) mit mindestens 200 mg/die an. Diese Abweichung wird für die Diagnose und zur Überwachung der Therapie der Polycythämia vera benützt (4). Oft sind Blutbild und Symptome noch nicht typisch für eine Polycythämia vera, so kann durch die Bestimmung eines erhöhten Eisenumsatzes die Diagnose bereits gesichert werden. Ebenso lassen sich geringste Veränderungen nach Behandlung, die sich erst nach längerer Zeit offenbaren, durch die Umsatzbestimmung aufdecken und geben dem behandelnden Arzt Anleitung für weitere Maßnahmen. Die Schwankungen im Plasmaeisenumsatz werden am günstigsten durch die Gabe von markiertem Eisen (Fe^{59}) nachgewiesen (Fig. 12). Änderungen in der Hämpoese müssen notgedrungen zur Änderung der Austrittsgeschwindigkeit des radioaktiven Eisens aus dem Plasma und damit zur Steigerung des Umsatzes führen.

Für die Differentialdiagnose scheint noch von Bedeutung, daß bei den symptomatischen Polyglobulien durch O_2 -Gabe der Eisenumsatz gesenkt werden kann, wogegen diese Abhängigkeit bei der Polycythämie vera vermißt wird (6). Trotz des erhöhten Plasmaeisenumsatzes bei der Polycythämia vera liegt der Serumeisenspiegel oft in normalen Bereichen (7, 8, 9) von weiblich 90 - 120 $\mu\%$ und männlich 120 - 140 $\mu\%$. Der Serumeisenspiegel kann also nicht als Maß für das Eisenbedürfnis des Körpers angesehen werden. Nach den Untersuchungen von ROTHLIN (10, 11) und JASINSKY (12) findet das seine Erklärung darin, daß der Körper die Hämoglobinsynthese bevorzugt und viel eher zur Deckung eines Eisendefizits die Zellhämine und andere Körperzellen als Reserve heranzieht. Dies bedeutet eine allgemeine Eisenarmut des Gewebes bei Polycythämikern und PRIBILLA (7) vermutet, daß die häufig geklagte Mattigkeit bei Polycythämia vera darin ihre Ursache hat. Andererseits wird auch oft ein zu niedriger Eisenspiegel gesehen. Einige Autoren betrachten dies als einen vorübergehenden Zustand, bis sich das

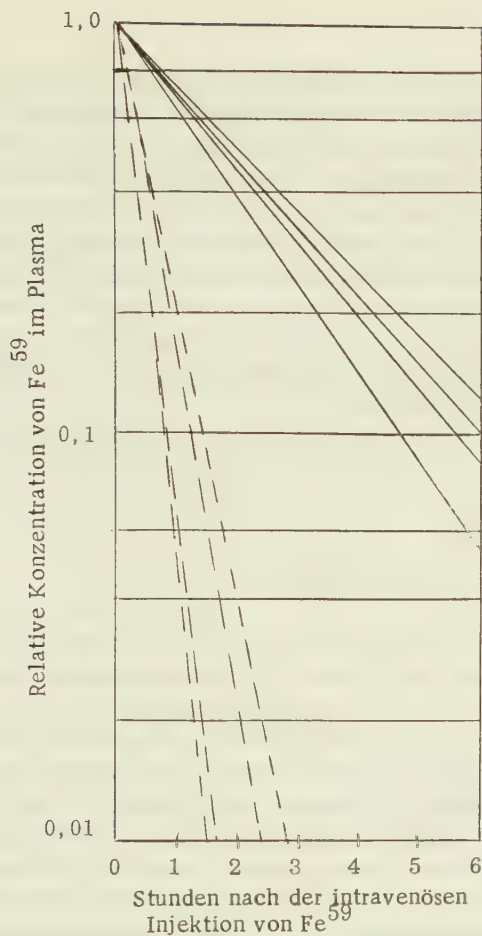


Fig. 12 Eisenumsatz bei Gesunden und bei Polycythämikern (nach 3)

———— = Gesunde - - - - - = Polycythämiker

rote Blutbild auf das polycythämische Niveau eingestellt hat (7). LAWRENCE (4) erklärt dieses Übergangsstadium mit einer zweiten kurzlebigeren Erythrocytenpopulation. Andere Forscher führen diesen reduzierten Eisenserumspiegel auf zu häufige Aderlässe zurück (13). Durch die vermehrte Hb-Synthese allein komme es nicht zu einem derartigen Mangelzustand. Die dauernde Blutentnahme bewirkt einen künstlichen Eisenmangel. Zunächst wird die

Erythrocytenzahl in normalen Grenzen gehalten, später vermehren sich zwar die roten Blutzellen wieder allmählich, ihr Volumen bleibt aber klein und sie haben einen zu niedrigen Hb-Gehalt. Es bietet sich das Bild der chlorotischen Polycythämie (13) mit einem Färbeindex weit unter 1. GOLDECK und REMY (8) konnten unter einer größeren Anzahl von Polycythämikern 4 Fälle mit einem ausgeprägten Eisenmangel finden. Bei einem Patienten besserte sich die Sideropenie nach P^{32} ohne weitere therapeutische Maßnahme bei Rückgang der erythropoetischen Überfunktion. Ein Fall aber zeigte, daß schwere Asiderosen und entsprechende Störungen in der Gewebstrophik bestehen bleiben können und erst durch Eisenbehandlung eine Besserung erfahren. Wichtig ist hier festzustellen, daß trotz der Eisentherapie keine Verschlechterung der Polycythämia vera auftrat, die vorher wirksam mit P^{32} behandelt worden war.

Die alkalische Leucocytenphosphatase (a LP)

Seit WACHSTEIN, MENTEN und KAPLOW (2, 8) brauchbare Nachweismethoden entwickelten, erlangte die Fermentausrüstung der Blutzellen in zunehmendem Maße Interesse in der hämatologischen Forschung. Besonders ein Enzym, das sich nur in den reifen Zellen der myeloischen Reihe, den stab- und segmentkernigen neutrophilen Granulocyten findet (1, 2, 3, 4, 5), gewinnt an Bedeutung. Es gehört zu den Esterasen und zwar zur Gruppe der Phosphormonoesterasen vom Typ I (7). Bei einem pH-Optimum von 9,3 spaltet es Phosphatester (1) und ist somit maßgeblich an den Phosphorylieungsvorgängen der Zelle beteiligt, woraus sich seine Bezeichnung "alkalische Leucocytenphosphatase" (aLP) ableitet. Seine Bestimmung ist deshalb von Wichtigkeit, weil es bei den verschiedenen hämatologischen Erkrankungen charakteristische Abweichungen von der Norm zeigt, die für die Differentialdiagnose von größtem Nutzen sind (Fig. 13).

Der mittlere Normalindex beläuft sich nach HEILMEYER (6) auf 43,3. SCHUMACHER (8) fand einen Phosphataseindex von 40,5, wobei die Extremwerte zwischen 7 und 101 schwankten. Diese Normverteilung entspricht auch den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren. Während bei akuten Leukosen eine sehr unterschiedliche Verteilung der a LP gefunden wird (10), trifft man bei chronischen Myelosen regelmäßig eine stark verminderte Phosphataseaktivität an (8, 7, 9). LAMBERS (10) nimmt an, daß bei der chronischen Myelose eine generalisierte Schädigung der Granulopoese stattfindet und so minderwertige Zellelemente mit herabgesetzter Ferment-

aktivität entstehen. Diese verminderte Phosphataseaktivität bei chronischen Myelosen ist sehr günstig zur Abgrenzung gegenüber der Osteomyelosklerose, die stark erhöhte a LP-Werte aufweist (5, 11, 8, 12), besonders weil sich die klinischen Bilder und Blutbefunde der beiden Krankheiten sehr ähnlich sind. Speziell für unsere Arbeit ist die Verteilung der a LP wichtig, weil sie eine deutliche Unterscheidung der echten Polycythämie von den Polyglobulinen ermöglicht. Bei der Polycythämia vera werden allgemein mittel bis

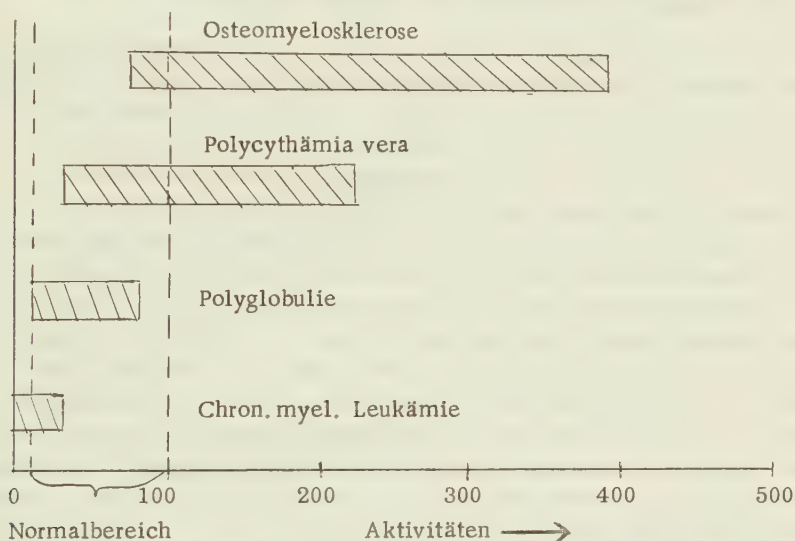


Fig. 13 Alkalische Leukocytenphosphatase bei Polycythämia vera und differentialdiagnostisch wichtigen Krankheiten (nach 7 mod.)

stark erhöhte Werte gemessen, während sie bei den Polyglobulinen im Bereich der Norm oder etwas darunter liegen.

KEISER und ALSLEBEN (9) bestimmten die a LP bei 7 Patienten mit Polycythämia vera und bei 12 mit Polyglobulie. Der mittlere Index liegt bei der Polycythämia vera um 244, bei den Polyglobulinen bei 44. MERKER (7), LAMBERS (10), SCHUHMACHER (8) bestätigen ihre Untersuchungsergebnisse.

IV. Das Knochenmark bei der Polycythämia vera

In ihrem Endstadium geht die Polycythämia vera häufig in eine Myelose bzw. Myelofibrose über, die sich in leukämischen peripheren Blutbildern manifestieren kann und deshalb in der Literatur oft fälschlicherweise als Leukämie angesehen wird (1). Deshalb empfiehlt PABST (2) die Durchführung einer Myelotomie am os ileum zur Diagnosesicherung vor jeder Behandlungsmaßnahme der Polycythämia vera.

An unserem Patientengut führt BURKHARDT (1. med. Universitätsklinik) diese Untersuchungen durch und zwar mit einem neuen, von ihm entwickelten Verfahren der Markbohrung und Präparation, das gute histologische Bilder liefert. Wie aus diesen Mikrofotogrammen hervorgeht, ist der für Polycythämia vera charakteristische histologische Knochenmarksbefund im Gegensatz zum normalen Mark sehr zellreich und enthält wenig Fettmark (Abb. 5 und Abb. 6). Erythropoese, Granulopoese und die Megakaryocyten sind absolut vermehrt, wobei die Erythropoese meist vorherrschend ist (3). Die Erythropoeseerhöhung und eine vermehrte Ausschwemmung der Erythrocyten werden immer an den roten Blutzellvorstufen erkannt, die gruppchenweise in nächster Nachbarschaft der Sinus liegen. Die Sinus sind dabei hyperplastisch mehr oder weniger stark verändert (4). Nach BURKHARDT (2) spiegelt sich die Schwere des klinischen Bildes besonders bei unbehandelten oder erst einmal strahlenbehandelten Patienten im histologischen Bild wider, indem die zellige Proliferation und das Ausmaß der Sinushyperplasie im Knochenmark entsprechend stark hervortreten. Da wir aber heute nur noch selten Patienten sehen, die über längere Zeit (über 6 - 7 Jahren hinaus) unbehandelt blieben, kann man auch über die Markveränderung solcher Fälle keine sicheren Aussagen mehr machen. Es besteht jedoch die Tendenz zur Vermehrung auch größerer Gefäße mit sklerosierenden Wandveränderungen und zum Übergang in die Osteomyelose (2).

Ein Teil der Polycythämien geht terminal in eine Myelose bzw. -fibrose über. Auch wir haben 3 Patienten an Myelose verloren. Beim Übergang können stellenweise Hyperämie und Ödeme zwischen den myeloischen Zellelementen auftreten. Die Sinus gehen allmählich zugrunde (2). Häufig kommt es bei Verquellung der Grundsubstanz und Einlagerung von Fibrillen zur Vermehrung des Markstromas (1). (Abb. 7). Die zellige Proliferation wird auf Kosten der zunehmenden Interzellularsubstanz verdrängt (2). Die Inselchen mit Hämoopoese werden immer weniger (1). Vom Retikulum her, das die kapillären und postkapillären Gefäße umgibt, nimmt die faserige Verdichtung und Organisation zu. Die restlichen Sinus zeigen eine Verdickung

und ebenfalls vermehrte Fasereinlagerung (2). Daraus resultiert bald eine Verödung der Berührungsfläche zwischen Parenchym und Kreislauf, die sowohl Zelltransport wie auch Stoffaustausch in steigendem Maße hemmt. Sehr selten läßt sich in diesem Stadium sogar eine intrasinuöse Erythropoese beobachten (4). Der Prozeß hat das Vollbild der Osteomyelosklerose erreicht (Abb. 8). Causale Zusammenhänge zwischen Strahlenbehandlung und der Entwicklung einer Osteomyelosklerose sind noch ungeklärt.

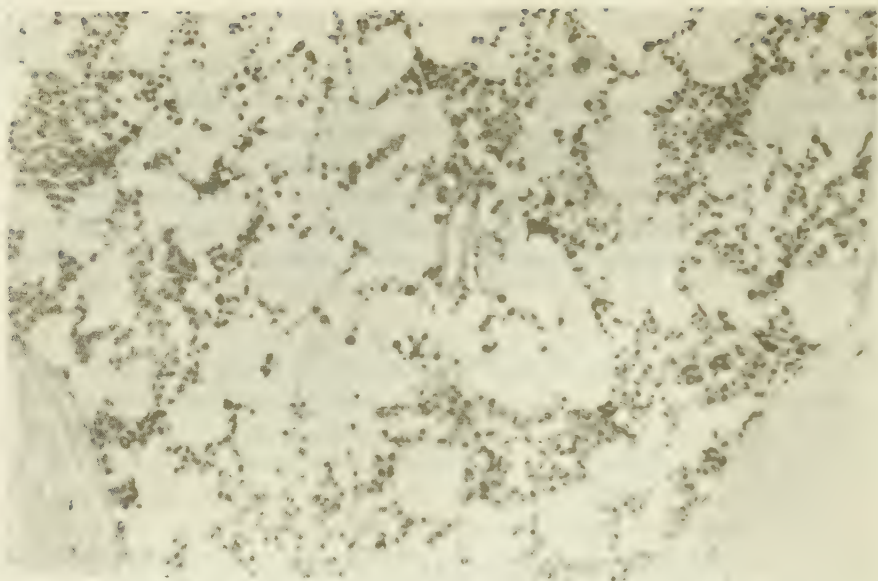


Abb. 5 Histologisches Bild eines normalen Knochenmarks (nach 2)

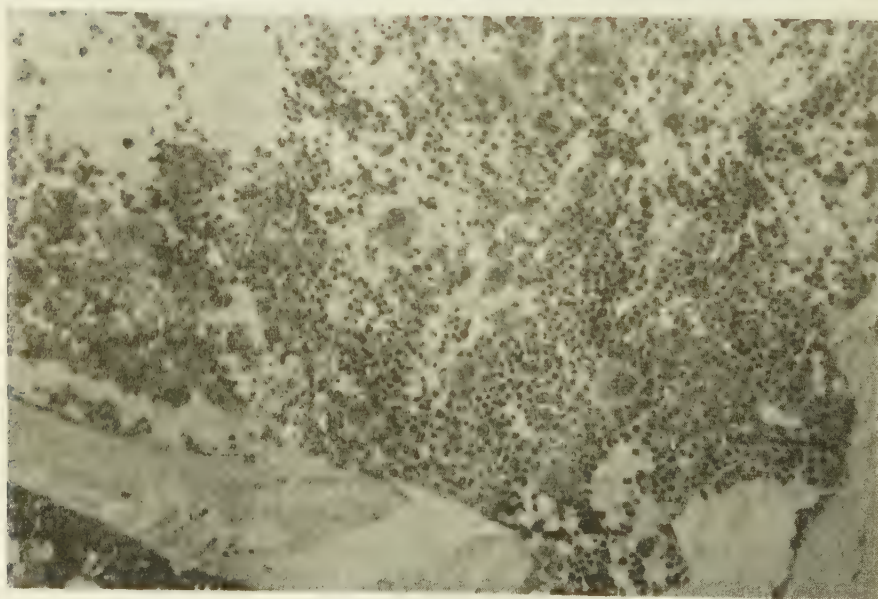


Abb. 6 Typisches polycythämisches Mark mit starker Vermehrung von zum Teil reifen Megakaryocyten (nach 2)

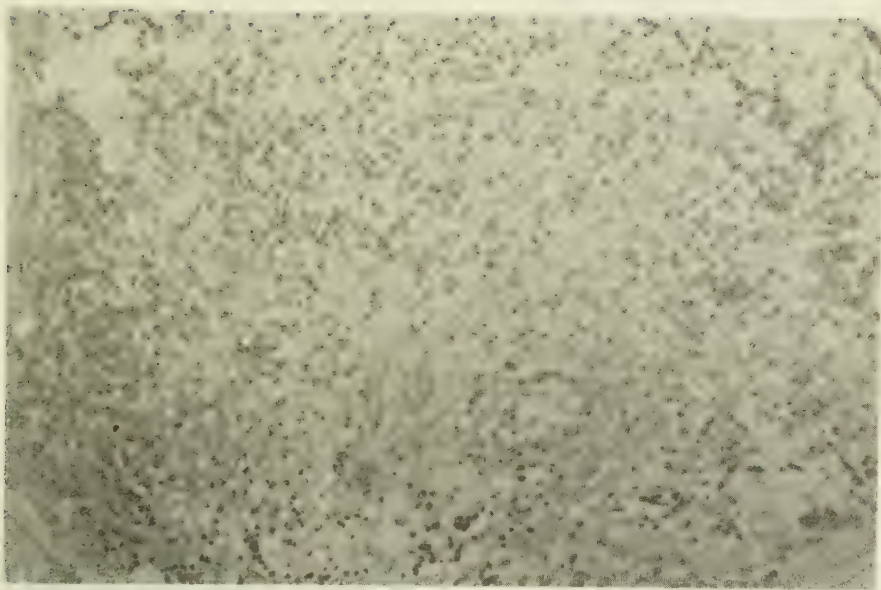


Abb. 7 Knochenmarkspräparat bei P. V. mit beginnender Myelofibrose. Diffuse Vermehrung des Markstromas; Verquellung der Grundsubstanz, zum Teil mit feinen Faserstrukturen, Umwandlung von Retikulumzellen in Fibroblasten, Vermehrung von Plasmazellen, Verquellung der subintimalen Wandschichten einer medial im Bild gelegenen Arteriole, Aufhebung der normalen Markstruktur, besonders der Sinus. Nur vereinzelte Inselchen mit Hämoopoese, vorwiegend noch unreife rote Vorstufen als Relikte der Polycythämia vera (nach 2)

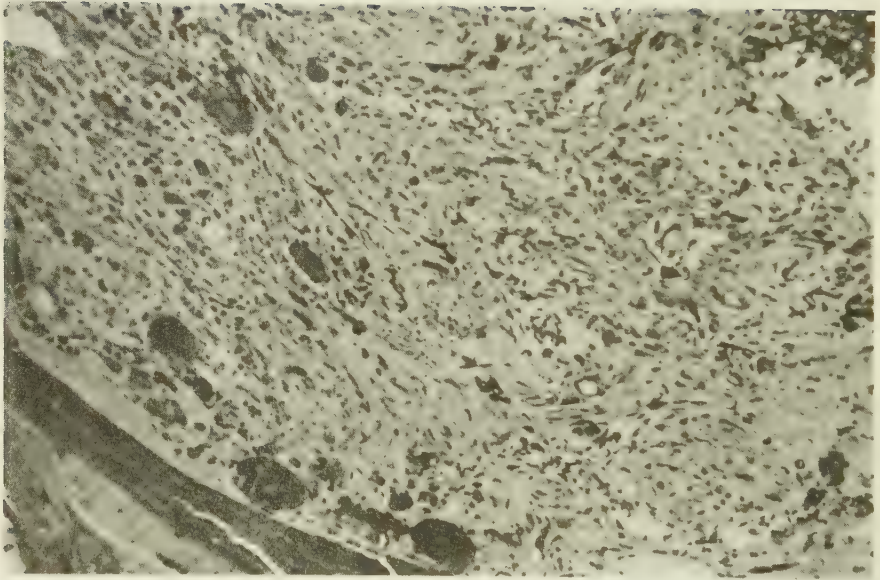


Abb. 8 Histologisches Präparat bei Myelosklerose. Vollständige Umwandlung des Knochenmarks in ein dichtes Gewebe aus unregelmäßigen Faserstrukturen mit zahlreichen Fibrocyten und Fibroblasten und aus homogenen Paraproteinmassen. Dazwischen viele Heparinocyten und Plasmazellen. Stellenweise Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen (nach 2).

V. Wichtige Komplikationen der Polycythämia vera

Eine Polycythämia vera ohne Komplikationen ist selten. Im Gegenteil, viele Komplikationen sind so häufig und haben einen so direkten Bezug zur pathologischen Physiologie, daß sie als integrierende Teile des Krankheitsbildes angesehen werden.

Die häufigsten Komplikationen sind Thrombosen. Ihre Ursache dürfte in dem verlangsamten Blutstrom, der hohen Viskosität des Blutes und der großen Anzahl der Thrombocyten liegen. Unter den 270 Fällen mit Polycythämia vera, die WASSERMANN (1) beobachtete, hatten 26 % Thrombosen, die für den Tod an 28 % seiner verstorbenen Patienten verantwortlich waren. Berichte von VIDEBAEK (2) lauten ähnlich: von 125 Patienten mit Polycythämia vera erlitten 28 % Thrombosen, bei 20 % der Verstorbenen waren sie Todesursache. Unter unseren 100 Kranken traten bei 26 Thrombosen auf. Von diesen starben 10 an Infarkten, bei 13 kam es zu Lähmungen und neurologischen Ausfällen. Thrombosen in den Coronar-, Cerebral- und Mesenterialgefäßen sind auffälliger und verhängnisvoller, aber sicher sind diese Komplikationen in den peripheren Gefäßen häufiger. Es wird allgemein angenommen, daß Störungen im Magen-Darmtraktus, wie z. B. Magengeschwüre, auf Thrombosen kleiner Gefäße zurückzuführen sind.

Meist wird die Beseitigung der Thrombosegefahr gemeinsam mit der Normalisierung der Blutwerte durch Aderlaß und P^{32} erreicht. Da jedoch bis zur vollen Wirksamkeit der Radiophosphorbehandlung 8 - 12 Wochen vergehen können, muß sofort eine symptomatische Therapie einsetzen, um die lebensbedrohlichen Zustände zu beseitigen. Neben antiphlogistischer, gerinnungshemmender und thrombolytischer Medikamentation muß gleichzeitig eine Förderung des Kreislaufs betrieben werden. Besonders Frühaufstehen und Massagebehandlung, überhaupt jede körperliche Bewegung kann den Polycythämiekranken viel nützen (29).

PABST (29) beobachtete bei der Behandlung mit Butazolidin eine besonders günstige, entzündungshemmende Wirkung auf die sich anbahnende gefährliche Situation. Gleichzeitig können durch dieses Medikament die sogenannten venösen Symptome wie Ohrensausen, Schlaflosigkeit und Kribbeln in den Extremitäten zum Verschwinden gebracht werden. Bei einer ausgedehnten Thrombose sollte auf ein Antibiotikum nicht verzichtet werden. In manchen Fällen läßt sich die Anwendung von gerinnungshemmenden Substanzen wie Cumarin und Heparin nicht umgehen (29). An thrombolytischen Substanzen ist vor allem die Streptokinase zu nennen, von der aber nur dann ein Erfolg erwartet werden kann, wenn sie frühzeitig angewendet wird (29). Bei cerebralen

Komplikationen sollen nach FAZEKAS und NELSON (3) auch CO₂-Inhalationen durch ihre gefäßerweiternde Wirkung von Nutzen sein. Lokal gerinnungshemmende Salben und besonders Blutegel bewähren sich bei Phlebothrombosen. Cortison und seine Derivate sind bei Polycythämia vera gefährlich, weil sie hier besonders die Gerinnungs- und Thrombosebereitschaft fördern (32).

Die Anwendung von Antikoagulantien hat gerade bei der Polycythämie vera unter besonderer Beachtung der Gegenindikation mit Sorgfalt und Vorsicht zu erfolgen, da der pathologisch veränderte Prothrombinspiegel und die gestörten Gerinnungsverhältnisse zu leicht zu einer weiteren Komplikation der Polycythämie vera führen, nämlich zu Blutungen.

Unter den Patienten WASSERMANNNS (1) klagten 16 % über Hämorrhagien, 11 von seinen Kranken starben daran, bei VIDEBAEK (2) waren es sogar 59 %, die Blutungserscheinungen zeigten, und 30 % seiner Todesfälle waren darauf zurückzuführen, 11 % unserer Patienten zeigten während des Krankheitsverlaufes Blutungen, für eine Patientin bedeuteten massive Magenblutungen den Tod (Fall S. Obermaier).

Die Ursachen der Hämorrhagien bei der Polycythämia vera sind noch umstritten. Die Hypothese, daß es infolge der übermäßigen Blutfülle zu einer Fragilität der Gefäße komme, wird durch das seltene Auftreten von Petechien und Ekchymosen widerlegt. Außerdem treten auch bei Polglobulien nie Blutungen auf. Obwohl die Thrombocytenzahl normal oder angehoben ist, wurde von LAWRENCE (4), NEUBARDT und SIEGMAN (5), WHITE LAW und THOMAS (6) eine verringerte Retraktion des Blutkuchens angegeben. ROSENTHAL (7, 8) untersuchte die Blutgerinnung bei 39 Patienten mit Polycythämia vera. Er fand, daß das Blutkoagulum oft "zerbrechlich", schlecht geformt und leicht löslich sei und einen geringen Zusammenhalt habe. WHITE LAW (6) berichtet über 2 Fälle mit massiven subcutanen Blutungen. Bei beiden war die Retraktionszeit verlängert und der Blutkuchen "bröckelig". LIEBESKIND (9) diskutiert zwei mögliche Ursachen für die Blutungen; eine anomale Retraktion und eine unzureichende Thrombokinasenbildung. Dafür wäre einerseits die Verringerung des Plasmas und damit der Plasmafaktoren, zum anderen eine Übermenge eines Plättchenfaktors III, die durch die Thrombocytose bedingt sei, verantwortlich. Letzterem widerspricht eine Beobachtung von WASSERMANN (10), der bei einem Patienten mit über 11 Mill./cmm Blutplättchen nie Blutungen feststellen konnte. MARX (31) sieht die Hauptursache der Blutungstendenz bei der Polycythämia vera in der durch die übermäßige Erythrocytenvermehrung bedingten Korrela-

tionsstörung innerhalb des Blutungssystems bei gleichzeitiger Überfüllung und Überdehnung der Gefäße und in einer Thrombocytentaxisstörung. Die Korrelationsstörung ist so zu verstehen, daß die Absolutmenge des Prothrombinpotentials und des Fibrinogens im ml Nativblut verringert ist, so daß es für das Fibrin schwieriger ist, die Gesamtzellzahl als Verschlüßpfropf zusammenzuhalten. Neben der relativen Hypinose in der Volumeneinheit - eine echte Hypinose bei der Polycythämia vera ist ein sehr seltenes Ereignis - macht MARX noch folgende Faktoren für die Blutungstendenz verantwortlich.

1. Die relative Hypoprothrombinämie in der Volumeneinheit Blut,
2. die zusätzliche Hypothrombinämie, die meist nicht unter 70 % der Norm liegt,
3. die mechanisch gestörte, verminderte Retraktionsfähigkeit des Wundthrombus,
4. die zuweilen vorkommende Thrombopenie,
5. die Taxis- bzw. Manövrierstörung der Thrombocyten in dem mit Erythrocyten überfüllten Gefäß,
6. den zuweilen erhöhten Blutdruck,
7. die gestörte Kontraktions- und Verklebungsmöglichkeit der überfüllten und überdehnten Gefäße,
8. die höhere Zahl der bei Schnittverletzungen pro Gewebsvolumen zerschnittenen, eröffneten Kapillaren und Gefäße,
9. Thrombosierung der vasa vasorum.

FAUVERT (11) und LAWRENCE (12) stellten eine deutliche Verminderung der Blutungen nach P^{32} -Behandlung fest und außerdem gibt es noch andere Beispiele für das Sistieren von Blutungen nach den verschiedenen Behandlungsmethoden der Polycythämie (13, 14). Von besonderer Bedeutung ist dies für Polycythämiker, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen.

Weitere Komplikationen treten am Magen - Darmtraktus auf (1, 15, 16, 17, 18). LAWRENCE (4) stellte bei 26 % seiner Patienten gastrointestinale Beschwerden fest, 20 Patienten hatten ein Ulcus pepticum. In unserem Patientenkreis klagten 13 Kranke über Gastritis, 15 litten an Geschwüren. Ein Patient starb sogar an massiven Magenblutungen. Die veränderte Blutzusammensetzung und Blutströmung begünstigen offenbar die Entwicklung eines Ulcus pepticum. BOYD (19) vertritt die Ansicht, daß die Ulcusbildung

Folge einer Schleimhautthrombose sei.

Häufig begegnet uns bei der Polycythämia vera eine Hyperuricämie. YÜ und Mitarbeiter (20) haben in einer Arbeit dargelegt, daß der erhöhte Harnsäurespiegel bei der Polycythämia vera und bei den Polyglobulien in direkter Beziehung steht zur Überproduktion an Harnsäure, die aus dem vermehrten Kernabbau resultiert. WASSERMANN (1) fand bei 33 % seiner Patienten einen erhöhten Harnsäurespiegel, bei uns waren es 33,6 % (Tab. 16). Die erhöhte Harnsäurekonzentration führt nicht selten zu Uratablagerungen im Gewebe, zur Gicht. Bei der Polycythämia vera und den anderen proliferativen Erkrankungen des Blutes dürfte es sich nach ZÖLLNER (24) meist um eine sekundäre Gicht handeln. Im Gegensatz zur primären Gicht, die die klinische Manifestation einer familiären Hyperuricämie, einer angeborenen, hereditären Stoffwechselstörung ist und deren pathologischer Mechanismus wahrscheinlich eine renale Ausscheidungsschwäche für Harnsäure ist, bezeichnet man als sekundäre Gicht die Erkrankung, bei der die Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Körpers Folge einer erkennbaren Grundkrankheit ist (24). Allerdings ist im Einzelfall die Frage, ob es sich bei der Polycythämia vera tatsächlich um eine sekundäre Gicht, und nicht um eine durch die Blutkrankheit ausgelöste klinische Manifestation einer hereditären Hyperuricämie, also um eine echte Gicht handelt, meist nicht zu beantworten (25). Eine grundsätzliche Antwort dürfen wir nur von der Analyse größerer Serien erwarten.

Derartige Serien sind aber heute sehr selten. Zum ersten Mal berichtet WEBER (26) ohne zahlenmäßige Angaben von der Gicht als einer bekannten Komplikation der Polycythämia vera, die er selbst mehrmals beobachtet habe. TINNEY und Mitarbeiter (21) fanden bei einer Literaturdurchsicht bis 1945 unter 168 Polycythämikern 8 Fälle von Gicht. VIDEBAEK (2) sah in seiner Gruppe von 125 Polycythämie-Kranken 11 Gichtfälle. TALBOTT (27) zitiert zwei weitere Serien, die ihm persönlich von LAWRENCE und DAMON mitgeteilt wurden, von zusammen 466 Polycythämikern mit 32 Fällen sekundärer Gicht. Eine andere Gruppe mit 5 Gichtikern unter 255 Polycythämikern ist ihm noch nach Angaben von WASSERMANN und BASSEN bekannt. Aus all den hier angeführten 1014 Fällen errechnete ZÖLLNER (25) bei der Polycythämia vera eine Gichtrate von 5,5 %.

In der deutschen Literatur finden sich nur wenig Angaben über die Koinzidenz von Polycythämia vera und Gicht. ACHENBACH (28) berichtet von 2 Gichtikern unter 50 Polycythämie-Kranken, ZÖLLNER fand in seinem Klinikgut von 10 Patienten einen Fall von Gicht (24). Unter unseren 100 Polycythämia-vera-Kranken begegneten wir 3 Patienten mit Gicht.

	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	über 8
♂	-	3	8	14	8	1	7
♀	2	6	11	5	3	5	1
♀ + ♂	2	9	19	19	11	6	8

Tab. 16 Harnsäurewerte (in mg%) von 74 Patienten mit Polycythämia vera aus unserer Klinik

Als Behandlungsmethode im akuten Gichtanfall bewähren sich nach PABST (29) intramuskulär injiziertes Irgapyrin und Butazolidin ausgezeichnet. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der schnelle Wirkungseintritt. Natürlich haben aber auch diätetische Maßnahmen in Form einer purin- und eiweiß-armen Kost ihre Berechtigung

An dieser Stelle interessiert uns noch das Resultat, das KÖNIG und ZÖLLNER (24) erhielten, als sie einige der oben genannten Polycythämie- und Osteomyelokleroserieserien weiter aufschlüsselten und die Gleichhäufigkeit bei den Übergangsformen der beiden Krankheiten prüften. Es zeigte sich nämlich, daß ein Drittel der Polycythämiker mit Gicht in den Serien von TALBOTT (27), TINNEY (21), BALDINI (30) und ACHENBACH (28) gleichzeitig eine myeloische Metaplasie aufwies und umgekehrt der gleiche Anteil der Gichtkranken in den Osteomyelokleroserieserien gleichzeitig oder vorausgehend eine Polycythämia vera hatte. Die Gleichhäufigkeit ist also bei Polycythämia-vera-Kranken mit myeloischer Metaplasie und Osteomyeloklerose-Kranken, die initial eine Polycythämia vera hatten, am größten. Schließlich ist aus 2 der von TALBOTT (27) mitgeteilten Polycythämieserien zu entnehmen, daß ein Drittel der Fälle mit Gicht an finaler Leukämie gestorben sind. Nach Ansicht der Autoren (24) ist ein Zusammenhang zwischen Auftreten von sekundärer Gicht und Übergang in Leukämie zu vermuten.

Die Beziehungen der Leukämie und Osteomyelofibrose zur Polycythämia vera werden von zahlreichen Autoren diskutiert. Die näheren Zusammenhänge werden in einer Arbeit von LUTZ (33) behandelt.

C. DIAGNOSE DER POLYCYTHÄMIA VERA

Die Diagnose einer Polycythämia vera bereitet beim klinisch und hämatologisch voll entwickelten Bild kaum Schwierigkeiten. Als Kardinalsymptome werden von PABST (Ärztl. Forschung 17, 251, 1963) angegeben:

- I. Die Erythrose: Haut und Schleimhaut weisen eine charakteristische bläulich-rötliche Verfärbung auf.
- II. Die Polyglobulie: Hochgradige Vermehrung der roten Blutkörperchen (über 6 Mill./cmm), meist auch eine erhöhte Anzahl von Leukocyten und Thrombocyten.
- III. Die Splenomegalie: Vergrößerung der Milz meist in mittleren Ausmaßen.

Zur Sicherung der Diagnose sind weiter zu fordern:

1. Genaue anamnestische Erhebungen über Thrombosen, Hämorrhagien, Kreislaufstörungen usw.
2. Erhöhte Hämoglobinwerte (über 16 g%) und angehobene Hämatokritwerte (über 50 %).
3. Ausschluß jeder möglichen Grundkrankheit durch Gesamtuntersuchung des Patienten.
4. Feststellung des O₂-Gehaltes des Blutes und Therapieresistenz gegenüber O₂-Inhalationen.
5. Aktivitätsnachweis der alkalischen Leukocytenphosphatase.
6. Knochenmarksbiopsie.

Außerordentlich schwierig, manchmal unmöglich, kann die Diagnose einer Polycythämia vera im Anfangs- oder Endstadium des Krankheitsbildes sein. Die Erkrankung beginnt meist einige Jahre vor Diagnosestellung (nach DAMESHEK ungefähr 5 Jahre früher). Die Symptome fehlen ganz oder sie sind zu schwach, um den Kranken ernstlich zu stören und so kommen die meisten Patienten erst im Mittelstadium, der Phase der ausgeprägten Erythrämie (nach ERF) zum Arzt. Ähnliche diagnostische Schwierigkeiten treten im Endstadium der Krankheit auf, weil die Polycythämia vera meist in ihrem späteren Verlauf in andere Krankheitsbilder übergeht und so die ursprünglichen Symptome verwischt oder überlagert werden. So kann zum Beispiel beim Übergang der Polycythämia vera in eine Osteomyelosklerose die auftretende Anämie die charakteristische Erythrocytose der Ausgangskrankheit ablösen. Diese symptomlosen bzw. verwischten Übergangsstadien bereiten zunächst

50

große Schwierigkeiten und es häufig klärt sich erst nach dem weiteren Verlauf das tatsächliche Bild. Einziger Hinweis auf das Grundleiden ist die Therapieresistenz.

	3	8	14	8	1	7	
♀	2	6	11	5	3	5	1
♀ + ♂	2	9	19	19	11	6	8

Tab. 16 Harnsäurewerte (in mg%) von 74 Patienten mit Polycythämia vera aus unserer Klinik

Als Behandlungsmethode im akuten Gichtanfall bewähren sich nach PABST (29) intramuskulär injiziertes Irgapyrin und Butazolidin ausgezeichnet. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der schnelle Wirkungseintritt. Natürlich haben aber auch diätetische Maßnahmen in Form einer purin- und eiweiß-armen Kost ihre Berechtigung

An dieser Stelle interessiert uns noch das Resultat, das KÖNIG und ZÖLLNER (24) erhielten, als sie einige der oben genannten Polycythämie- und Osteomyelokleroseserien weiter aufschlüsselten und die Gichthäufigkeit bei den Übergangsformen der beiden Krankheiten prüften. Es zeigte sich nämlich, daß ein Drittel der Polycythämiker mit Gicht in den Serien von TALBOTT (27), TINNEY (21), BALDINI (30) und ACHENBACH (28) gleichzeitig eine myeloische Metaplasie aufwies und umgekehrt der gleiche Anteil der Gichtkranken in den Osteomyelokleroseserien gleichzeitig oder vorausgehend eine Polycythämia vera hatte. Die Gichthäufigkeit ist also bei Polycythämia-vera-Kranken mit myeloischer Metaplasie und Osteomyeloklerose-Kranken, die initial eine Polycythämia vera hatten, am größten. Schließlich ist aus 2 der von TALBOTT (27) mitgeteilten Polycythämieserien zu entnehmen, daß ein Drittel der Fälle mit Gicht an finaler Leukämie gestorben sind. Nach Ansicht der Autoren (24) ist ein Zusammenhang zwischen Auftreten von sekundärer Gicht und Übergang in Leukämie zu vermuten.

Die Beziehungen der Leukämie und Osteomyelofibrose zur Polycythämie vera werden von zahlreichen Autoren diskutiert. Die näheren Zusammenhänge werden in einer Arbeit von LUTZ (33) behandelt.

myelosklerose ist für die Therapie eine scharfe Trennung nötig. Eine Osteomyelosklerose darf keiner Strahlenbehandlung zugeführt werden. Für die Unterscheidung können folgende Kriterien beigezogen werden (mod. nach K. WAGNER, Folia hämat. 12, 380, 1955):

Differente Symptome	Osteomyelo- sklerose	Polycythämia vera
Milz	besonders groß	mittlere Ausmaße
Erythrocyten	Anämie bis mäßige Polyglobulie	hohe Erythrocyten- zahlen
Leukocyten	viele unreife Zel- len, leukämisches Blutbild	erst in späteren Stadien 1-2 % Jugendformen
Thrombocyten	meist vermindert	erhöht
Retikulocyten	erniedrigt	erhöht
Kreislaufver- sagen + Thrombosen	selten	oft
Geschlechtsverteilung	vorwiegend Frauen	mehr Männer als Frauen
p ³² - u. Röntgen- Behandlung	Verschlimmerung möglich	Besserung

E. THERAPIE DER POLYCYTHÄMIA VERA

Da Ätiologie und Pathogenese der primären Polycythämie noch nicht geklärt sind, gibt es auch keine kausale Behandlung dieser Krankheit. Es existieren aber eine ganze Reihe von Methoden, die symptomatisch sehr wirksam sind. Diese Behandlungsverfahren unterdrücken vorübergehend die Krankheitserscheinungen. Beurteilt werden sie nach der Dauer der Remissionen, ihrer Toleranz und den möglichen Komplikationen. Wir unterscheiden grundsätzlich mehrere Arten von Behandlungsmöglichkeiten; Einerseits Entzug der im Übermaß gebildeten Erythrocyten mittels Aderlaß und andererseits Hemmung der Proliferationsaktivität des Knochenmarks mit Hilfe ionisierender Strahlen oder cytostatischer Mittel. Außerdem finden in der Literatur noch weitere Therapiemaßnahmen wie z. B. Teilresektion des Magens Erwähnung. PLASCHKES (1) geht von der Tatsache aus, daß Patienten mit einer Polycythämia vera häufig an Hyperacidität und ziemlich oft an Ulcera leiden. Auf Grund seiner Erfolge empfiehlt er auch bei Patienten ohne Ulcus eine ausgedehnte Resektion des Magens als Therapie. Dieser Vorschlag erscheint uns sehr kühn und nur in Ausnahmefällen bei vorhandenen Ulcera indiziert. Eher angebracht sind diätetische Maßnahmen, bei denen Nahrungsstoffe mit dem Extrinsic - Faktor, dem Antiperniziosa-Stoff Vitamin B₁₂ vermieden werden (2).

I. Der Aderlaß

Die klassische Therapie der Polycythämia vera stellte früher der Aderlaß dar. Er findet auch heute noch Verwendung, und zwar vornehmlich bei jüngeren Patienten, die man nur ungern mit Cytostatika und radioaktiven Substanzen behandelt (2). STEPHENS und KAL TREIDER (3) berichten von einer Remissionsdauer bis zu 2 Jahren nach Aderlaßtherapie bei der Polycythämia vera. Dies ist umso erstaunlicher, als normalerweise bei einer gesunden Person das Knochenmark durch einen Aderlaß zu beschleunigter Blutneubildung angeregt wird (4). Verschiedene Autoren sehen die Ursache dieser Remissionen in einer bei Polycythämia vera häufig auftretenden Verminderung des Fe-Vorrats, der durch häufige Aderlässe noch mehr verringert wird (3, 5). DE GOWIN und GURNEY (5) konnten auch tatsächlich feststellen, daß Remissionen bei ihren Patienten ausblieben, die nach Aderlaß mit Eisen behandelt wurden. CASTLE (6) hingegen beobachtete bei einem Patienten trotz Eisenmedikation bei Aderlaßtherapie eine Verminderung der Erythrocytenzahl um 1 Mill./cmm. Auch heute noch

sehen wir im Aderlaß eine der schnellsten und besten Therapien zur Beseitigung starker Kreislaufbelastung. Phlebotomien haben überdies noch den Vorteil, daß sie eine nachfolgende Behandlung mit Radiophosphor wirkungsvoller gestalten (2), da durch Aderlässe die Erythropoese aktiviert wird und die teilungsaktiven Erythroblasten besonders stark durch die Strahlung beeinflußt werden (2).

II. Die Chemotherapie

Die fast allgemein übliche Behandlung der Polycythämia vera mit P^{32} hat wegen ihrer guten Erfolge die anderen Methoden des therapeutischen Vorgehens etwas in den Hintergrund gedrängt. So sind gewisse Therapiearten, wie die Verringerung der Erythrocyten auf dem Weg einer intravitalen Hämolyse mittels Phenylhydrazin oder dem chemisch verwandten Pyrocin nur noch von historischem Interesse.

In letzter Zeit wurden von verschiedenen Autoren zur Behandlung der Polycythämia vera eine Reihe von cytostatischen Substanzen empfohlen. Über die Wirkungsweise dieser Stoffe ist man nur in großen Zügen orientiert (17). Während eine Gruppe (z. B. Colchizin und seine Derivate) Mitosegifte sind, die bei der Zellteilung an der Zelle angreifen, sind andere (z. B. Stickstoff-Lost, TEM und Myleran) Ruhekerngifte, d. h. sie greifen bereits schon in der intermitotischen Phase in den Stoffwechsel ein. Zur endgültigen Wirkung ist allerdings die nachfolgende Zellteilung erforderlich. Die Antimetabolite wirken schließlich als spezifische Wuchsstoffhemmer (17). Die Möglichkeit der Anwendung dieser Stoffe beruht auf der größeren Empfindlichkeit schnell wachsender, gegenüber derjenigen normaler Zellen. Neben diesem erwünschten Effekt auf pathologisch proliferierende Zellen werden jedoch durch die Cytostatika oft auch andere zelluläre Systeme mit hoher Teilungsfrequenz betroffen und mehr oder weniger stark geschädigt. Wegen dieser gefährlichen, teils toxischen Nebenwirkungen ist die Anwendung dieser Präparate nicht unbedenklich.

1. Daraprim

Im Jahre 1954 hat ISAACS (10) erstmals das als schwacher Folsäureantagonist bekannte Pyrimidinderivat Daraprim (2 : 4 - Diamino - 5-p - Chlorophenyl - 6 - äthylpyrimidin) bei einer Gruppe von Patienten angewandt. Er berichtet über sehr gute Erfahrungen ohne besondere Nebenwirkungen. Auch KLEINFELDER und BRACHARZ (11) bestätigen diese Erfolge und empfehlen das Malariamittel bei Patienten, die für eine P^{32} -Therapie nicht in Frage

kommen. Doch sie raten dringend zu wöchentlichen Kontrollen des Blutbildes, da eine Tagesdosis von 50 mg gelegentlich zu einer Leuko- und Thrombopenie führen kann. Bei einer Dosis von 25 mg täglich ist die Wirkung dagegen zu gering oder gänzlich fehlend. Kombiniert man die niedrige Dosis jedoch am Anfang mit Aderlässen oder variiert man die Gaben je nach den Blutbildergebnissen, so gelingt es, innerhalb von 3 - 4 Monaten die Hb- und Erythrocytenwerte zu normalisieren. Diese zur Norm reduzierten Blutwerte können nach Ansicht der Verfasser allerdings nur durch Gaben von 2-4 mal wöchentlich 25 mg auf diesem Niveau gehalten werden. Uns erscheinen die ständige Verabreichung des Medikamentes sowie die notwendigen wöchentlichen Blutbildkontrollen als Belastung für den Patienten, was sich sicher psychologisch auch ungünstig auswirken mag. Ganz im Gegensatz zu diesen von KLEINFELDER und BRACHARZ (11) als "gut" bezeichneten Erfahrungen mit Daraprim steht der Bericht von WASSERMANN (13), der neben einer geringen Erfolgsquote von nur 20 % außer anderen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen und Ulcera auch die Gefahr einer Aplasie des Knochenmarks hervorhebt. Die sich widersprechenden Urteile lassen die Notwendigkeit einer weiteren Erforschung dieses Präparates zur Therapie der Polycythämia vera erkennen.

2. Urethan

LINKE und LASCH (7) berichten über teils gute, teils mäßige Erfolge mit Urethan, dem Aethylester der Carbaminsäure, das zur Gruppe der Ruhekerngifte zählt. So beschreiben sie einen Fall, wo die Blutwerte 3 1/2 Jahre nach Beginn der intermittierenden Behandlung normale Werte aufweisen (Erythrocyten 4,8 Mill./cmm, Leukocyten 8600/cmm, Thrombocyten 150 000/cmm). Der Patient hatte eine sehr hohe Dosis von insgesamt 932 g Urethan (in Einzeldosen von 2 - 4 g) erhalten. In den letzten 6 Monaten waren aus nicht näher erläuterten Gründen zusätzlich insgesamt 100 mg TEM gegeben worden. Demgegenüber bezeichnet HEILMEYER (62) das Präparat als schwer verträglich und unsicher in seiner Wirkung. Auch BEICKER^T (9) warnt zu äußerster Vorsicht bei der Urethanbehandlung. Während sich nach seinen Berichten die Erythropoese der Urethanbehandlung gegenüber relativ resistent erweist, erfahren die anderen Systeme des Knochenmarks erhebliche Schädigungen. So ist neben einer gewissen Schlafmitteln Nebenwirkung ein Absinken der Thrombocytenzahlen und vor allem ein starkes Abfallen der Leukocytenzahlen, vorzugsweise aus der myeloischen Reihe, zu beobachten. Der Autor konnte bei einem Patienten 11 Tage nach Absetzen des Urethans Leukocytenwerte von 800/cmm feststellen. Zudem können nach seiner Ansicht während oder

nach der Urethantherapie schwere Leberparenchymschäden im Sinne einer Leberdystrophie oder einer serösen Hepatitis auftreten. Begünstigend für eine derartige Entwicklung wirken natürlich bereits bestehende oder durch die Blutkrankheit selbst verursachte chronische Leberschäden (9).

3. Thiozyanat

Thiozyanat stellt ein weiteres Cytostatikum dar, das BEICKERT und JORKE (14) zur Behandlung Polycythämiekranker erprobten. Die Wirkung des Medikaments besteht in einer Hemmung der Erythropoese im Knochenmark und wahrscheinlich auch in einer direkten Schädigung der zirkulierenden Erythrocyten (14). Es wird als Kaliumsalz (KSCN) in einer 4 %igen Lösung per os verabreicht. Die erforderlichen hohen Dosen von 1,0 g/Tag erzielen zwar nach 2 - 3 Monaten eine Normalisierung der Hämoglobin-, Erythrocyten- und Hämatokritwerte, liegen aber leider zu nahe an der toxischen Grenze. Die Autoren versuchten nach Entlassung der Patienten aus der stationären Behandlung die Remissionen durch kleinere Gaben von 0,2 - 0,6 g/die aufrechtzuerhalten. Beim Auftreten von stets reversiblen Vergiftungserscheinungen in Form von Tremor der Hände, Schwächegefühl, Störungen des Magendarmtraktes und Halluzinose, wurde das Mittel jeweils mehrere Tage abgesetzt. Die hämolysierende Wirkung des Medikaments ist nur gering und konnte sich in keinem der zur Beobachtung gelangten Fälle in einem sichtbaren Ikterus manifestieren. Außerdem besitzt das Präparat auch eine sedative Wirkung (66). Da Erfahrungen mit kleinen Dosen (0,6 - 0,2 g/die) über größere Zeiträume noch fehlen, können die Autoren das Cytostatikum noch nicht allgemein empfehlen. Nach BEICKERT und JORKE scheint das Thiozyanat von den 3 Knochenmarkssystemen ausschließlich die Erythropoese anzugreifen (14). Wir können jedoch von einem Patienten berichten, der nach Thiozyanatbehandlung eine starke Thrombopenie entwickelte. Auch eine gewisse thyreostatische und blutdrucksenkende Wirkung ist beobachtet worden (15, 16). Bei gelegentlichem Vorkommen von Hyperthyreose und Hypertonie bei Polycythämikern erscheinen diese Nebenwirkungen wertvoll.

4. Stickstofflost

Durch chemische Abänderung des Senfgases wurden die weniger toxischen Stickstofflost-Präparate Erysan (β -Naphthyl-bis-(2-Chloräthylamin)) und Endoxan (N,N-bis-(2-Chloräthyl)N', O-Propylenphosphorsäureester-diamid) entwickelt (17). Sie hemmen den Nucleinsäurestoffwechsel (17) und deshalb erweist sich ihnen gegenüber das gesamte hämatopoetische System besonders

empfindlich. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle werden beobachtet. SHULLENBERGER (21) und Mitarbeiter weisen auf eine Hypoplasie des gesamten Knochenmarkes als unerwünschte Therapiefolge von Stickstofflost hin. Bei 8 untersuchten Patienten betrugen die Remissionszeiten nach der ersten Behandlung 2 - 14 Monate. IVERSEN und MEULENGRACHT (22) beobachteten Remissionen bis zu 15 Monaten. Die Dosierung verlangt eine sehr individuelle Abstimmung. So verabreichten letztere Autoren 300 - 400 mg täglich oral in einzelnen Raten, die sich von einigen Wochen bis zu einigen Monaten erstreckten. Bei 2 ihrer Patienten versuchten sie mit gutem Erfolg eine Dauerbehandlung von 200 mg täglich. Aber auch sie berichten trotz vorsichtiger Dosierung von einem Agranulocytose-Zwischenfall, der sich allerdings nach sofortigem Absetzen des Präparates rasch besserte. PIPER (23) beobachtete eine Schädigung sämtlicher Knochenmarkssysteme als Therapiefolge von Stickstofflost (Erysan). Einer seiner Fälle ist besonders interessant, weil bei ihm die Remission noch nach 24 Monaten anhielt. Ähnliche Ergebnisse erzielten LINKE und LASCH (7) bei einer kombinierten Behandlung mit Urethan und Stickstofflost. SPERLICH (24) verabreicht das Medikament intravenös. In 2 - 3 täglichen Abständen werden 3 - 10 mg Stickstofflost bis zu einer Gesamtdosis von etwa 70 mg injiziert. Bei dieser Methode beobachtete er schon 1 1/2 Monate nach Behandlungsende wieder ein Ansteigen der Blutwerte. Auch in unserer Klinik wurde ein Fall von Polycythämia vera mit Endoxan behandelt. Mit täglichen Dosen von 100 mg i. v. bei einer Gesamtmenge von 3,0 g zeigte sich kein Erfolg. Die Blutwerte ließen sich nicht beeinflussen.

5. Triäthylenmelamin (TEM)

Ein der Stickstofflost-Gruppe in den Eigenschaften ähnliches Präparat ist das Triäthylenmelamin (TEM, 2, 4, 6-Triäthylenimino-1,3,5-triazin), das oral und intravenös appliziert wird. Wie Stickstofflost zählt es zu den Ruhekerngiften, hat aber weniger Nebenwirkungen (17). Es greift hemmend in die Teilungsvorgänge des Zellkernes ein (17). PATERSON und Mitarbeiter (18) berichten über eine völlige Therapieresistenz eines Patienten gegenüber TEM. Allerdings hatte der Kranke nur eine einmalige Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht erhalten, und war nur 6 Wochen beobachtet worden. Doch auch SCHULZE (19) machte dieselbe negative Erfahrung bei einem Patienten. ROSENTHAL und Mitarbeiter (20) beobachteten 30 Patienten über ein Jahr. Bei 12 betrug die durchschnittliche Remissionszeit 8 - 9 Monate, bei 8 Patienten dauerte sie nach einem Jahr noch an. Die Dosierung betrug 2,5 - 5 mg in 1-3 täglichen Abständen bis zu einer Gesamtdosis von 15 - 40 mg. Je nach Bedarf wurde nach 2 - 3 Monaten eine

58

zusätzliche Dosis verabreicht, Ernsthafte Nebenwirkungen konnten außer gelegentlichem Erbrechen und zeitweiliger Übelkeit nicht beobachtet werden. Auch LINKE und LASCH (7) empfehlen wegen ihrer guten Erfolge TEM als Therapeutikum bei Kranken mit Polycythämia vera. Sie erreichten mit ihrer intermittierenden Langzeittherapie (in 4 Wochen bis zu 10 mg TEM) Remissionszeiten von 5 Monaten bis zu 3 Jahren. Die Autoren unterstreichen die Tatsache, daß sie in keinem ihrer behandelten Fälle eine thrombopenische Purpura, toxische Anämie oder Agranulocytose feststellen mußten.

6. Thio - Tepa

Als weiteres Cytostatikum auf der Äthyleniminbasis findet Thio-Tepa bei der Polycythämia vera Verwendung (N, N', N'' - Triäthylen - thiophosphoramid). ERHARDT (zit. nach 66) spricht von einem gut steuerbaren Dosis-Wirkungsverhältnis bei Anwendung dieses Präparates. Auch LEONARD und Mitarbeiter (25) berichten über relativ gute Ergebnisse bei der Behandlung von 14 Polycythämikern. Sie empfehlen eine Anfangsdosis von 50 - 100 mg, die sie in 2 - 4 Raten verteilt auf 2 - 4 Tage intramuskulär injizieren. Entspricht das Ergebnis nach 4 - 6 Wochen nicht den gewünschten Erwartungen, so kann nach dieser Zeit erneut dieselbe Dosis verabreicht werden. Die durchschnittliche Remissionszeit beträgt nach ihren Berechnungen 10,6 Monate. Die Erythrocyten konnten mit dieser Therapie fast durchwegs normalisiert werden, während die Leukocyten- und auch die Hb-Werte häufig subnormale Werte zeigten (Leukocyten bis zu 2850/cmm und Hb bis zu 110 g per 100 ml). Die Autoren raten deshalb zu ständigen Blutkontrollen. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach der ersten Injektion treten gelegentlich Schwindel (13 %), Erbrechen (7,4 %) und Appetitlosigkeit (31,5 %) auf, die aber nach Absetzen des Präparates während einiger Tage zurückgehen. Diese Nebenerscheinungen schreiben die Verfasser größtenteils ihren relativ hohen Dosen zu, die die Anzahl der Injektionen verringern sollten. Die beträchtlichen symptomatischen Erleichterungen, die positive Wirkung auf Milz und Leber, eine günstige Anwendungsweise und nicht zuletzt die beachtlichen hämatologischen Remissionen sprechen für eine Anwendung von Thio-Tepa bei strahlenfraktären Patienten.

7. Myleran

Myleran (1,4 - Dimethansulfonylbutan $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OSO}_2\text{-CH}_3$) wurde von HADDOW und TIMMIS (26) entwickelt und 1954 erstmals bei Kranken mit Polycythämia vera angewendet. MAURICE (27) behandelte 3 Patienten mit Myleran, wobei eine Gesamtdosis von 153 - 218 mg

in Tagesdosen von 2 - 4 mg über 1 - 2 Monate verabreicht wurde. Bei allen 3 Fällen kam es zu einem raschen Leukocytensturz (3000, 2100 bzw. 1200 pro cmm), von dem sie sich aber nach Absetzen des Präparates schnell wieder (innerhalb von 1 - 3 Monaten) erholten. Die Erythrocyten- und Hämoglobinwerte normalisierten sich nur sehr langsam, bei einem Patienten schienen sie völlig unbeeinflussbar. Dieselbe Beobachtung machte WALD (26) in zwei Fällen, bei denen zwar nach Therapie die Leukocyten- und Plättchenzahlen sanken und eine klinische Besserung sichtbar wurde, das rote Blutbild aber ebenfalls unverändert blieb. Erwähnenswert scheint uns seine Feststellung, daß nur stark erhöhte Leukocyten- und Thrombocytenwerte absanken, während sie bei ursprünglich normaler Anzahl ziemlich unverändert blieben. Weiterhin fand WALD in seinen Untersuchungen, daß durch Myleran nicht nur die Erythropoese gehemmt, sondern auch aus ungeklärter Ursache die Lebensdauer der Erythrocyten verkürzt wird.

Schwerwiegende Komplikationen konnte er nicht beobachten. Deshalb und wegen der einfachen Applikation empfiehlt er weitere Untersuchungen dieses Medikamentes.

8. Trenimon

Aus der Äthylenimino-benzochinonreihe bleibt noch das Trenimon (2, 3, 5-Tris- Äthylen- imino- benzo-chinon) zu erwähnen. Es vereinigt die Wirkungsprinzipien der Chinone mit denen der Äthylenimine (17). Das Präparat hemmt je nach Konzentration Atmung oder Glykolyse von Tumorzellen. Die Gesamtdosen belaufen sich bei der intravenösen Behandlungsmethode auf 3 - 5 mg mit Einzeldosen von 0,2 mg/die. Bei oraler Verabreichung werden pro Tag 2 x 0,5 mg gegeben.

In unserer Klinik in München konnten wir bei 5 mit Trenimon behandelten Patienten nur in 2 Fällen eine vollständige Remission beobachten. Allerdings dürfte dafür eine große Rolle spielen, daß sämtliche Patienten zuerst mit P³² behandelt worden waren, daß aber wegen Knochenmarksveränderungen (Fibrosierung, Tendenz zum Übergang in Aplasie) auf eine andere Behandlungsart übergegangen werden mußte.

9. Natulan, Mannomustin, A-8103

In letzter Zeit wurden in der Literatur weitere Cytostatika vorgestellt. GERHARTZ und Mitarbeiter (28) berichten über das Methylhydrazinderivat RO 4-6467 - Natulan (P-(N'-Methylhydrazinomethyl) -N-isopropyl-benzamid-hydrochlorid). Seine Wirkung beruht möglicherweise auf einer Depolymeri-

60

sierung der DNS. Leider sind die Nebenwirkungen sehr beträchtlich, so daß die Absetzung des Medikaments häufig notwendig ist. BEGEMANN (67) und Mitarbeiter konnten in neuester Zeit bemerkenswerte Ergebnisse mit diesem Präparat liefern (siehe Tab. 17). Bei einer oralen Applikation von 3,5 mg/kg/die wurde bei der Initialbehandlung eine Gesamtdosis von 7 - 10 g angestrebt. 3 der Polycythämia-vera-Kranken zeigten daraufhin eine Vollremission, 3 eine Teilremission. In einem Fall konnte keine Besserung erzielt werden. Ein Teil der Patienten bekam nach Eintritt der Remission weiterhin eine Erhaltungsdosis von 2 mg pro kg Körpergewicht/die verabreicht. Um die auch von GERHARTZ (28) erwähnten erheblichen Unverträglichkeitsreaktionen von seiten des Magen-Darm-Traktes zu mindern, erwies sich folgendes Dosierungsschema für günstig:

1. Tag 50 mg = 1 Kapsel
2. Tag 100 mg = 2 Kapseln
3. Tag 150 mg = 3 Kapseln
4. Tag 200 mg = 4 Kapseln
5. Tag 250 mg = 5 Kapseln
6. Tag und folgende 250 - 300 mg = 5 - 6 Kapseln

	Fallzahl	+++	++	+	Ø
vorbehandelt	4	2	1	1	-
nicht vorbehandelt	3	1	1	-	1
Total	7	3	2	1	1

+++ = Normalisierung aller Symptome (klin. und chem.)

++ = Rückbildung des überwiegenden Teiles der Symptome

+ = Rückbildung nur einzelner Symptome

Ø = Stationärer oder progredienter Verlauf

vorbehandelt = vorausgegangene Therapie mit Zytostatika oder Röntgenstrahlen

Tab. 17 (nach 67)

Waren Leukocyten Depressionen unter 2000 - 3000/cmm bzw. Thrombocytenzahlen unter 50 000/cmm zu verzeichnen, so erfolgte die Absetzung

des Medikaments und eventuell nach Normalisierung der Zellzahlen (meist innerhalb von 1 bis 3 Wochen) die Verabreichung einer Erhaltungsdosis von 50 - 150 mg/die. Als häufigste Nebenwirkung nennen diese Autoren wie auch GERHARTZ (28) Übelkeit und Erbrechen, die sich jedoch häufig nach 4 - 8 Behandlungstagen wieder besserten. GERHARTZ (28) berichtet noch von Komplikationen wie Desorientiertheit, Sensibilitätsstörungen und Bewußtseinsstörungen und sogar von diffuser Hirnschädigung durch Natulan. Bei den vielen Gefahren, die die Applikation dieses Medikamentes mit sich bringt, ist wohl eine weitere Erprobung des Präparates zur Behandlung der Polycythämia vera wünschenswert.

Aus dem gleichen Grunde verlangt auch das neue Cytostatikum Mannomustin (1 : 6 - bis (β-chloroäthylenamino)- 1;6-desoxy-D-mannitol dihydrochloride) weitere experimentelle Erfahrung. BARLOW und seine Kollegen (29) erreichten gute Erfolge bei einer täglichen Applikation von 100 mg bis zu einer Gesamtdosis von ca. 750 mg.

MONTO (30) berichtet über eine Behandlung der Polycythämia vera mit A - 8103 (1,4-bis (3-bromopropionyl) pierazine) bei 53 Patienten. Der Wirkungsmechanismus dieses Präparates ist noch unbekannt. Der Verfasser verzeichnete die günstigsten Erfolge bei einer Dosierung 1 mg/kg/die über einen Zeitraum von durchschnittlich 420 Tagen. Er weist aber auch auf mögliche beträchtliche Komplikationen hin.

Autoren	Pat. - zahl	Therapieart	Dosierung einzelnsamst	Behandlg. - Dauer(Tage)	Therapie- Erfolg
Kleinfelder + Bracharz (11)	6	Daraprim	25-50 2,45- mg/die 4, 63g	49 - 119	"gut"
Linke + Lasch (7)	1	Urethan (+ TEM)	2-4 g 932 g+ +TEM 200mg TEM	958 (inter- mittierend	"gut"
Linke + Lasch (7)	1	Urethan	- 434 g	-	"mäßig"
Beickert + Jorke (14)	3	Thiozyanat	0,2-1g 36- pro die 87 g	95-162, stän- dig Gaben v. 0,2-0,6g	"gut"
Shullenberger (21)	8	N-Lost	0,1- 0,4mg 0,4 /kg mg/kg/ die	1 - 4	Remission 2 - 14 Mt.
Sperrlich (24)	1	N-Lost	3-10 90 mg mg/die	261	Ansteigen d. Blutwerte nach 1 1/2 Mt.
Linke + Lasch (7)	2	Urethan + N-Lost	- 60 g+ 35 mg	-	"gut"
Iversen + Meulen- gracht (22)	6	R 48	300- - 600 mg/die	einige Wo- chen-einig. Monate	Remission 4-15 Mt.
Piper (23)	3	R 48	200- 18,8- 600 24g mg/die	46-73	1x Rem. 24 Mt. 1x Rem. 18 Mt.
Leonard (25)	14	Thio-Tepa	12- 50- 25mg 300mg	einige Tg. bis mehrer. Monate	durchschn. Rem. 10, 6 Mt.
Linke + Lasch (7)	14	TEM	- 50- 270mg	Langzeit- beh. i/4Wo- chen bis zu 10mg TEM	5 Monate bis 3 Jahre
Rosenthal (20)	30	TEM	2,5- 5 15-40 mg mg	-	12x 8-9Mt. Rem., 8x über 1 Jahr

Autoren	Pat. - Zahl	Therapieart	Dosierung einzelnsamst		Behandlg. - Dauer	Therapie- Erfolg
Maurice (27)	3	Myleran	2-4 mg	153- 218mg	1-2 Mo- nate	"mäßig"
Wald (26)	5	Myleran	14- 40 mg/Wo.	84- 408 mg	28-98	Rem. 3-20 Mt.
Gerhartz (28)	3	Natulan	320 mg	19-40 g	59	"gut"
Begemann (67)	7	Natulan	3, 5 mg/kg/ die	7-10g	-	"gut"

Tab. 18 Übersicht über die Chemotherapie bei der Polycythämia vera

III. Die Strahlenbehandlung

1. Behandlung mit Röntgenstrahlen

Die Strahlentherapie steht seit langem im Vordergrund der Behandlung der Polycythämie. Nachdem man sich darüber klar war, daß das Essentielle des Leidens eine totale Hyperplasie des Markes ist, suchte man nach Methoden, um die Bildungsstätten der zellulären Blutelemente selbst zu treffen. Zunächst verwandte man Röntgenstrahlen, die jedoch seit Einführung des Radiophosphors durch LAWRENCE (31, 32) immer mehr an Bedeutung verloren. Man führte entweder fraktionierte Röntgenteil- oder ganzkörperbestrahlung durch (33, 34). Da zunächst die Milz noch als Ursprungsort der Krankheit angesehen wurde, bestrahlte man anfangs nur die Milz mit dem Erfolg, daß das Organ sich zwar verkleinerte, das Blutbild und der Kreislauf selbst jedoch nicht gebessert wurden (64). 1916 empfahl LÜDIN (65) die Röntgenbestrahlung des Skelettsystems, die sich vor allem auf die Bestrahlung der Extremitäten und platten Knochen wie Schulterblätter und Becken erstreckte. Es wird dabei nacheinander in 12 - 15 Feldern eine Einzeldosis von mindestens 150 r verabreicht. Länger dauernde Erfolge waren nicht zu verzeichnen, bei Wiederholung der Bestrahlung wurde die Wirkung schlechter.

SGALITZER (34) führte 1935 die Röntgenganzkörperbestrahlung ein. Er verwendet eine Apparatur, die bei 170 kV max durch 0,5 Zn + 1 mm Al bei 3 mA Röhrenbelastung und 30 cm FHD die HED in etwa 30 Minuten erreicht. Die Bestrahlung nimmt er aus 1 1/2 m Entfernung vor und bestrahlt abwechselnd von der ventralen und dorsalen Körperseite her, um eine möglichst gleichmäßige Durchstrahlung des Körpers zu erzielen. In einer Sitzung werden ungefähr 25 r auf die Körperoberfläche verabfolgt. Bestrahlungsdauer 20 Minuten. Die Totalbestrahlung wird an 6 aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen und dann läßt er eine einwöchige Pause folgen. Nach dieser Zeit werden je nach Blutbild 4 - 8 weitere Bestrahlungen vorgenommen. Zuweilen müssen auch noch eine größere Anzahl von Bestrahlungen stattfinden. Die Pausen sind dann bis auf 2 Wochen auszu dehnen. Der Erythrocytenabfall geht langsam, manchmal braucht er 2 - 2 1/2 Monate. Die Leukocyten zeigen oft 2 - 3 Monate nach beendeter Behandlung noch unternormale Werte. Rezidive sah SGALITZER nach 1 1/2 - 5 1/2 Jahren auftreten.

HELLMEYER (31) bezeichnet es aber als nahezu unverantwortlich, nach Kenntnis des Radiophosphors noch weiterhin Röntgenstrahlen zur Therapie der Polycythämia vera zu verwenden.

HORST (32, 41) demonstrierte die Überlegenheit des Radiophosphors, indem er die pro Gramm Gewebe applizierte Ionisationsenergie bei P^{32} -Therapie und bei Röntgenganzkörperbestrahlung verglich, die zum Erreichen des gleichen biologischen Effektes, nämlich der Normalisierung des roten Blutbildes notwendig ist. Dabei konnte er feststellen, daß man bei P^{32} -Behandlung mit $1/4 - 1/5$ (55 rep/g) der Ionisationsenergie auskommt, die bei Rö-Ganzkörperbestrahlung verabreicht werden muß (150 - 200 rep/g). Trotzdem hat die Röntgentherapie noch ihre Anhänger. FINZE (33) hält die Röntgenganzkörperbestrahlung für mindestens gleichwertig der Radiophosphortherapie. Er begründet dies mit einer Statistik über Kranke mit Polycythämia vera, die er 10 Jahre lang beobachten konnte. Unter den Bedingungen der Tiefentherapie (180 kV, 6 - 10 mA und einer Halbwertschicht von 0,9 mm Cu) gab er in 2 - 3 tätigen Abständen bei 1 m Fokus-Haut-Distanz 30 r Einfallsdosis abwechselnd auf die vordere und hintere Körpermitte. Eine Bestrahlungsserie umfaßt bei der Polycythämia vera 4 - 6 Sitzungen pro Körperseite, was einer Gesamteinfallsdosis von 240 - 360 r entspricht. Die durchschnittlichen Remissionszeiten seiner Patienten beliefen sich nach dieser Therapie auf 25 - 30 Monate. Für die abweisende Haltung vieler Autoren der Röntgenbehandlung gegenüber macht er die Anwendung veralteter Bestrahlungsmethoden verantwortlich.

2. Behandlung mit radioaktivem Phosphor (P^{32})

Seit LAWRENCE 1940 in Amerika erstmals über seine guten Behandlungsergebnisse mit radioaktivem Phosphor (P^{32}) berichtet hat, konnte dieses Isotop allen anderen Therapeutika den Rang ablaufen. Radiophosphor kann sowohl aus P^{31} durch Deuteronenbestrahlung wie auch aus Schwefel durch Neutronenbestrahlung gewonnen werden (36). Die P^{32} -Therapie nutzt den Vorteil aus, den Strahler auf dem Stoffwechselwege an den Krankheitsort zu bringen. Der Organismus macht keinen Unterschied zum natürlichen Phosphor P^{31} und lagert auch P^{32} ohne besondere selektive Affinität zu den blutbildenden Stätten in allen Zellkernen ab (36). Ein erhöhter Phosphorumsatz findet bei gesteigerter Wachstumsgeschwindigkeit neoplastischer Zellwucherungen, wie es auch bei Polycythämia vera der Fall ist, statt. Da bei jeder Mitose neue Phospholipide und Nukleoproteide im hämatopoetischen Gewebe gebildet werden, wird der als P^{32} angebotene Phosphor in erhöhtem Maße vor allem in das pathologische, neoplastische Gewebe eingebaut (37) und kann dort seine Wirkung entfalten. Der energiereiche Beta-Strahler mit einer maximalen Reichweite von 8 mm im Gewebe, hat eine sehr günstige Halbwertszeit von 14,3 Tagen (38). Der Wirkungsmechanismus dieser β -Strahlen besteht in einer auf komplexen Vorgängen

beruhenden Proliferationshemmung aller bei der Erkrankung vermehrten Blutzellelemente am Ort der hauptsächlichlichen Deponierung des Isotopes, nämlich im Knochenmark (39). Die Applikation kann peroral oder intravenös erfolgen. Die Mehrzahl der Autoren bevorzugt die intravenöse Applikationsform, da auf diese Weise eine Strahlenbelastung des Darmes vermieden wird und zudem bei der oralen Methode 20 % der Aktivität durch mangelnde Resorption verloren geht (40). Injiziert wird das Präparat in Form von zweibasischem Natriumphosphat in isotonischer Lösung (38, 39).

Dosierung

Die Schwierigkeit bei der Behandlung liegt in der richtigen Dosierung, die individuell auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt sein muß. So berücksichtigen die Autoren Erythrocytenwerte, Körpergewicht, Allgemeinzustand, Alter und Geschlecht der Kranken (39). Nach WASCHULEWSKI und DÖRFFEL (38) sprechen Patienten mit einer langen Anamnese schlechter auf die Therapie an. PABST (37) und seine Mitarbeiter an unserer Münchener Klinik empfehlen eine Dosis von 0,1 mC/kg Körpergewicht. Vor Behandlungsbeginn raten sie wie viele Autoren zu einem Aderlaß von ca. 600 ml als unterstützende Maßnahme, die eine sofortige Entlastung herbeiführen soll. Der eventuelle Nachteil eines regeneratorschen Reizes auf das Knochenmark wird durch die nachfolgende P^{32} -Gabe abgefangen.

Da die individuelle Ansprechbarkeit der Patienten auf Radiophosphor sehr unterschiedlich ist, wird meist zunächst eine mittelgroße Initialdosis von 3 - 7 mC verabreicht (43, 39, 38, 41, 44, 45, 46, 42, 27). Entsprechend der langen Lebenszeit der Erythrocyten von 120 Tagen sieht man erst nach 1 - 3 Monaten den deutlichen Effekt der applizierten Dosis. War sie nicht ausreichend, so kann nach dieser Zeit erneut P^{32} gegeben werden. ODENTHAHL (39) entdeckte, daß die Reticulocyten bereits nach wenigen Tagen reagieren. Fallen die Reticulocytenwerte nach der Radiophosphorbehandlung auf unter 5 % ab, so sei das ein deutlicher Ausdruck für die Verringerung der Erythrocytenproduktion. Da bei einer zu geringen Dosis die Reticulocytenzahlen aber ziemlich konstant blieben, sei auch der spätere Erythrocytenrückgang nicht ausreichend und man könne schon nach 6 - 8 Wochen eine neue Dosis P^{32} verabreichen.

Die amerikanischen Ärzte geben teilweise vom Beginn der Behandlung an kleine Mengen (ca. 1 mC/dosi) in Abständen von 8 - 14 Tagen, bis die gewünschte Wirkung erzielt ist (48).

Nachdem die Anfangsdosen allgemein sehr vorsichtig verabreicht werden, streben aber viele Autoren bei weiterer Behandlung schon mit einer einmaligen

Injektion einer größeren Dosis eine Vollremission an. STECHER (49) konnte analog dazu beweisen, daß es bei Applikation höherer Dosen weniger Versager gibt. Wegen der vielen Dosierungsmöglichkeiten und der verschiedenen Applikationsmethoden unterscheiden sich auch die Angaben über die für eine Remission notwendige Gesamtdosis: So benötigten TINNEY und Mitarbeiter (50) öfters über 15 mC. HELLMAYER (51) errechnete für Männer eine mittlere Gesamtdosis von 16 mC, für seine weiblichen Patienten dagegen nur 9 mC. Die Werte aus unserer Klinik betragen im Vergleich dazu 6,9 bzw. 7,2 mC. Die Dosis von GOLDECK (41) liegt ähnlich der von LAWRENCE (42) relativ nieder bei 6,7 mC. STECHER und Mitarbeiter (49) berichten von einer durchschnittlichen Remissionsdosis von 5,5 mC, obwohl sie im Gegensatz zu den erstgenannten Autoren meist oral applizierten.

Wirkung der P^{32} -Therapie

Besonders auffallend ist, daß die Patienten mit Polycythämia vera oft schon wenige Tage nach Therapie noch vor Rückgang der Zellzahlen eine subjektive Besserung verspüren (53, 39, 49). Hand in Hand mit der allmählichen Normalisierung der Blutwerte nimmt die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit wieder zu und die klinischen Erscheinungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel usw. lassen nach. Auch objektive klinische Symptome wie vermehrte Gefäßfüllung der Lungen, verstärkte Gefäßzeichnung der Retina, Splenomegalie etc. gehen häufig ganz oder fast ganz zurück (Fig. 14).

Ein Beispiel für die erstaunliche Wirkung des P^{32} -Behandlung mag durch 2 Abbildungen aus unserem Klinikmaterial aufgezeigt werden. Durch die Zunahme der Gesamtblutmenge und die Viskositätssteigerung des Blutes können periphere Angiopathien bei Polycythämikern eine wesentliche Verschlechterung erfahren. Die häufig arteriosklerotisch verengten und starren kollateralen Gefäße sind nicht in der Lage, im Falle eines thrombotischen Prozesses eines Hauptgefäßes die Versorgung des betroffenen Gebietes zu übernehmen. So war es bei einem unserer Patienten durch arterielle Thrombose im Bereich der arteria metatarsica perforans und des arcus plantaris zur Zehennekrose gekommen (Abb. 9). Allein durch P^{32} -Therapie ohne sonstige spezifische Gefäßbehandlung konnte dieser Prozeß zur Abheilung gebracht werden (Abb. 10). Der Radiophosphor bewirkte eine Besserung der hämodynamischen Störung und somit eine intensivere Durchblutung der peripheren Gebiete.

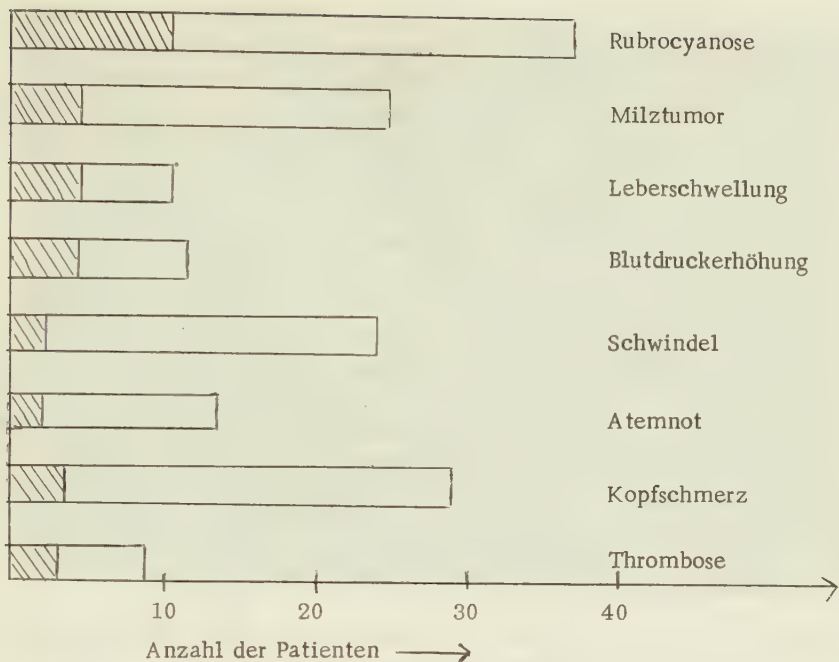


Fig. 14 Anzahl der Symptome bei 40 Polycythämiekranken vor (weiße Säule) und nach (schraffierter Säule) Applikation der ersten P^{32} - Dosis (nach 47)

Wirkung von P^{32} auf die erhöhten Blutwerte

Die Wirksamkeit des Isotopes kann vom Grad der Normalisierung der erhöhten Blutwerte abgelesen werden.

PABST (46) konnte durch Tierversuche bestätigen, daß der Therapieablauf im wesentlichen in drei Phasen vor sich geht, die in allen drei Marksystemen zu verfolgen sind (Fig. 15, 16, 17):

1. Initiale Reizphase (Fig. 18, 19, 20)
2. Interkurrente Remissionsphase
3. Terminale Restitutionsphase

In den ersten Tagen nach der Verabreichung des Radiophosphors kann die

initiale Reizphase zu Thrombocytensteigerungen bis zu 100 % führen. Besonderes Augenmerk ist deshalb auf die bestehende Thrombosengefahr zu richten. Selbst bei den Retikuloeyten konnten die Autoren einen derartigen Phasenablauf beobachten. Sie fanden Retikuloeytensteigerungen und dementsprechend auch Linksverschiebung, d. h. Auftreten von Knäuel- und Netzformen im strömenden Blut. Auf die erste Phase folgt nach wenigen Tagen die entscheidende Remissionsphase, die den Erfolg der Behandlung bestimmt. Diese Phase geht langsam in die Restitutionsphase über. Der Eintritt des cytologischen P^{32} -Effektes ist für die einzelnen Zellarten verschieden. Am empfindlichsten erweisen sich die Retikuloeyten, die bereits nach wenigen Tagen eine deutliche Wirkung zeigen (39). Ihnen folgen die Leukocyten, die wegen ihrer kurzen Lebensdauer von etwa 14 Tagen (43) bereits nach 3 - 6 Wochen (41, 43) eine fallende Tendenz aufweisen und nach Untersuchungen von PABST (53) und GOLDECK (41) nach etwa 12 Wochen ihren Tiefpunkt erreichen (Tab. 19).

	vor Behandlung	nach Behandlung	Dauer bis zum Erreichen der maximalen Depression (Monate)
Ery	7,13	4,05	4,51
Hb (%)	126,8	84,0	3,96
Leuko	11 116	4338	3,32
Thrombo	270 632	95 105	3,87

Tab. 19 Zeitspanne bis zur Erreichung der maximalen Depression der Blutelemente (nach 37)

Beide Autoren konnten für die Erythrocyten und Thrombocyten bis zum Erreichen der maximalen Depression einen Mittelwert von 16 - 17 Wochen errechnen, während sich ein deutlicher Abfall der Zellzahlen bereits nach 2-3 Monaten bemerkbar machte (41). Die Figuren 21, 22, 23 zeigen die Blutwerte unserer Patienten vor und nach P^{32} -Therapie. Die Hämoglobin-



Abb. 9 und Abb. 10 Zehengangrän bei einem Patienten mit Polycythämia vera nach arterieller Thrombose im Bereich der a. metatarsica perforans und des arcus plantaris vor und nach P^{32} -Therapie.



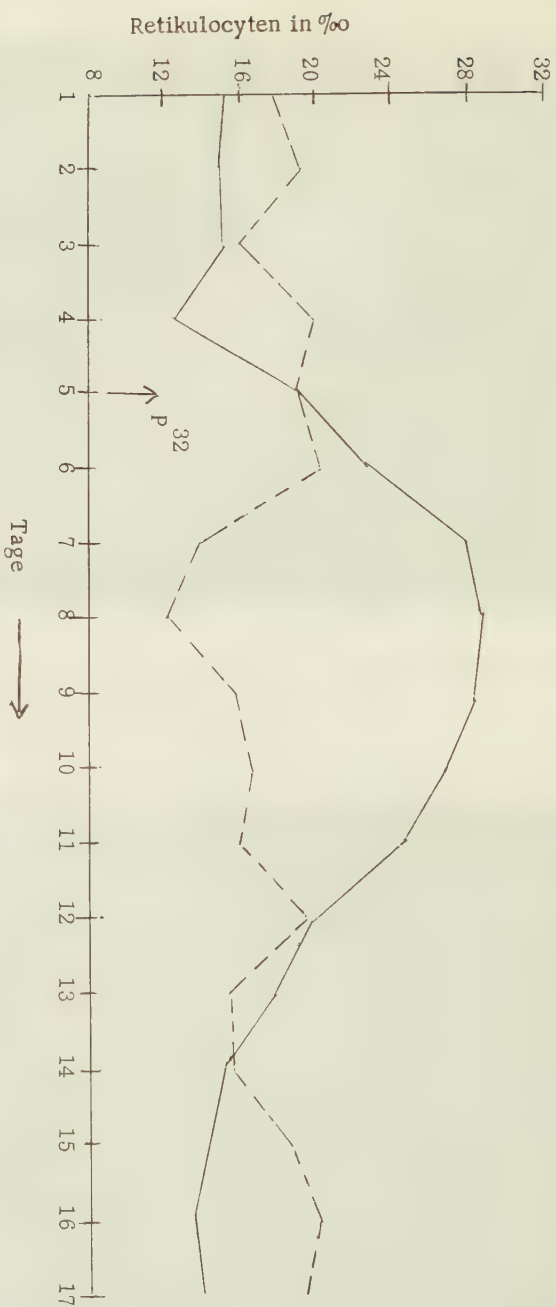


Fig. 15 Retikulyocytensteigerung bei Meerschweinchen nach Injektion von radioaktivem Phosphor.

----- Durchschnittskurve von 6 Meerschweinchen, die eine auf das Tiergewicht bezogene therapeutische Dosis P³² in physiologischer Kochsalzlösung injiziert bekamen.

----- Durchschnittskurve der Kontrolltiere, die eine entsprechende Menge inaktiver physiologischer Kochsalzlösung injiziert bekamen (nach 46).

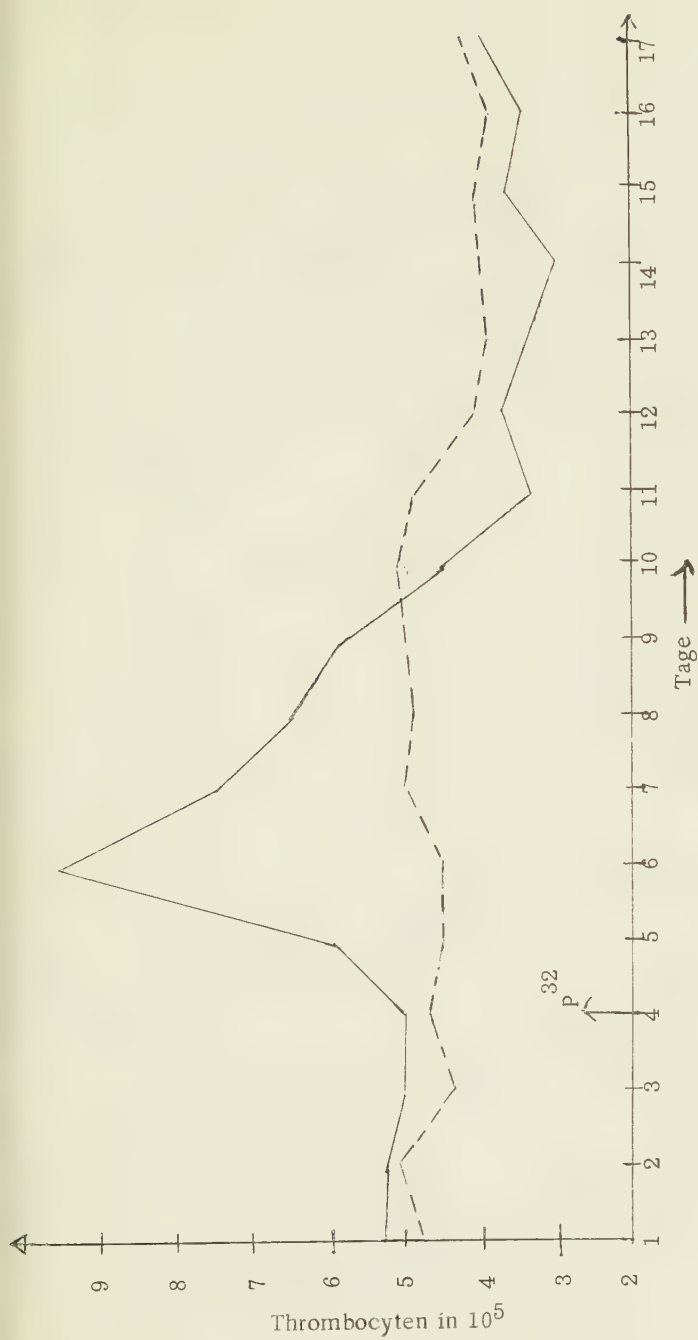
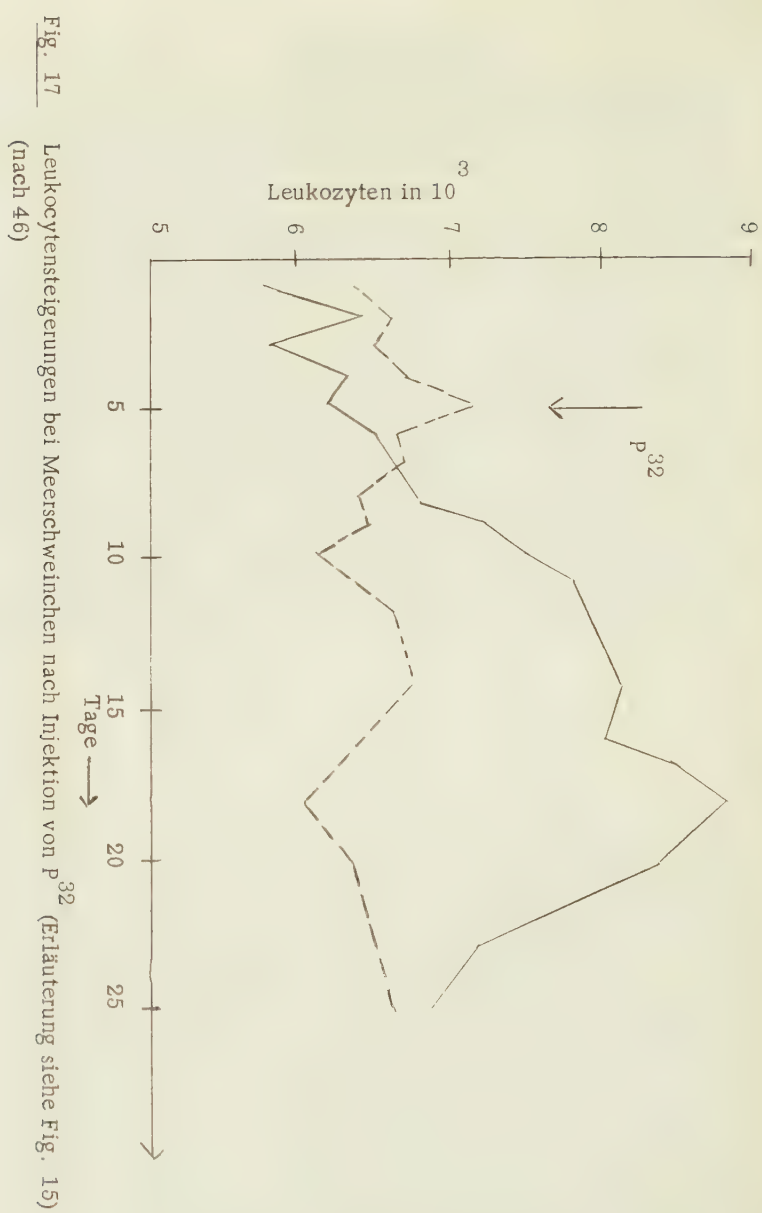


Fig. 16 Thrombocytensteigerungen bei Meerschweinchen nach Injektion von P^{32} (Erläuterung siehe Fig. 15)
(nach 46)



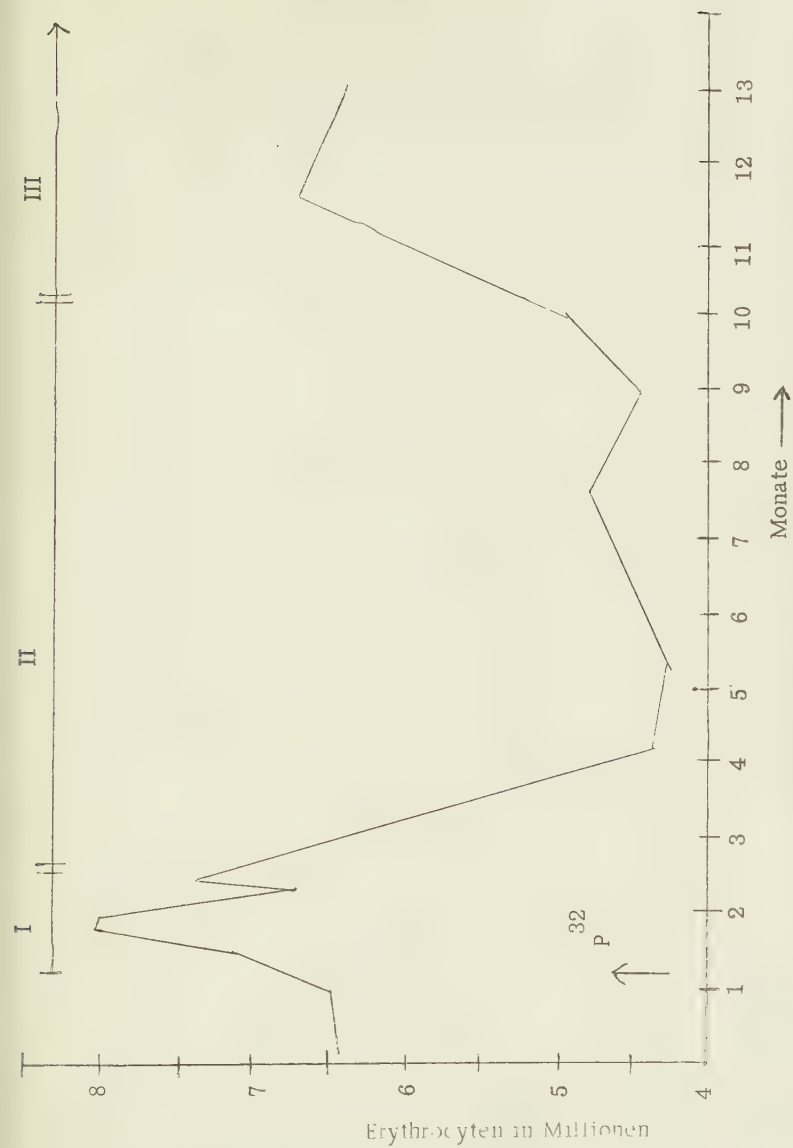
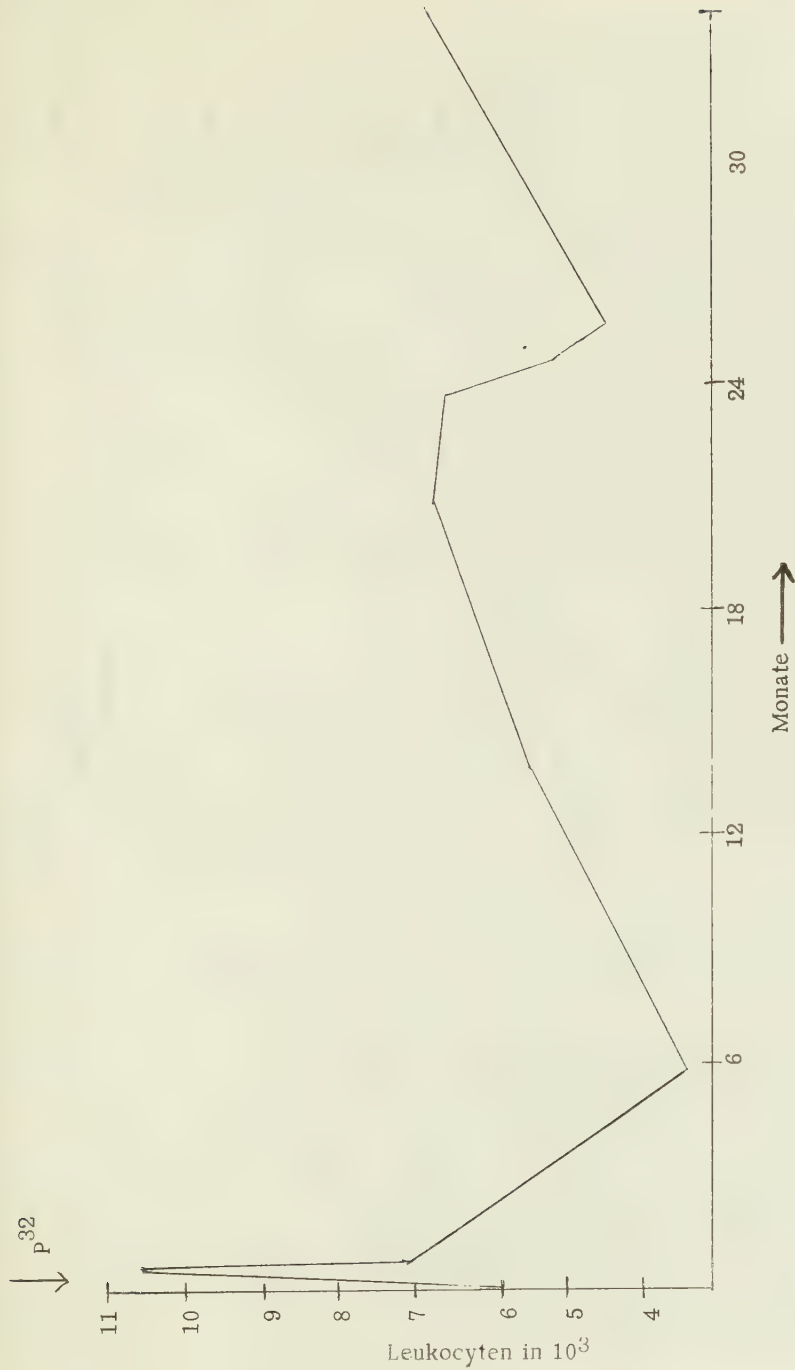


Fig. 18 Phasenverlauf der Radiophosphorthherapie, aufgezeigt durch eine Erythrocytenkurve (nach 46)



Fig. 19 Graphische Darstellung der Thrombocytenwerte einer Patientin (R. A., 65 Jahre alt) nach P^{32} -Therapie über einen Zeitraum von 13 Monaten (aus dem Krankengut unserer Klinik)



Graphische Darstellung der Leukocytenwerte einer Patientin (S. Th., 61 Jahre alt) nach P^{32} -Therapie über einen Zeitraum von 24 Monaten (aus dem Krankengut unserer Klinik)

Fig. 20

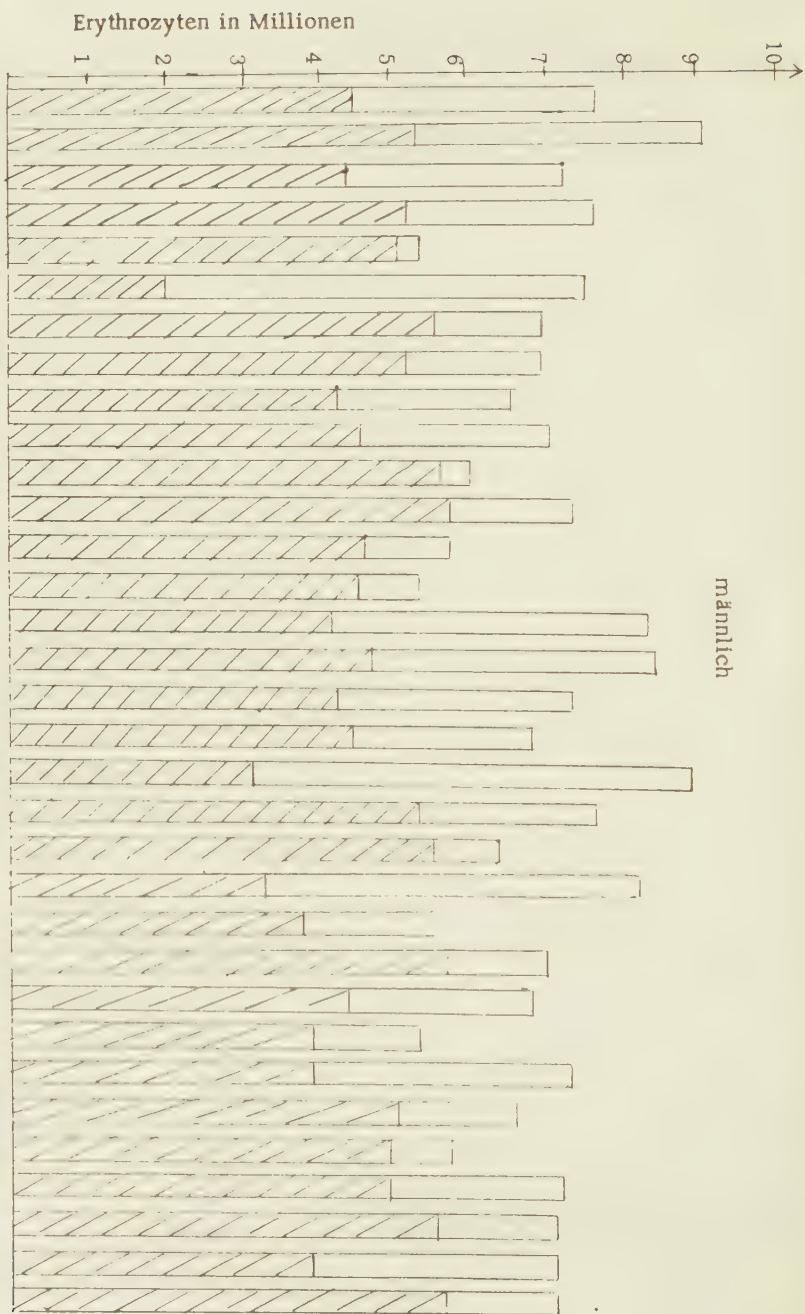


Fig. 21. Erythrozytenwerte von 66 Patienten aus unserer Klinik vor (weiße Säule) und nach (schraffierte Säule) P³²-Therapie (Werte der männlichen Patienten)

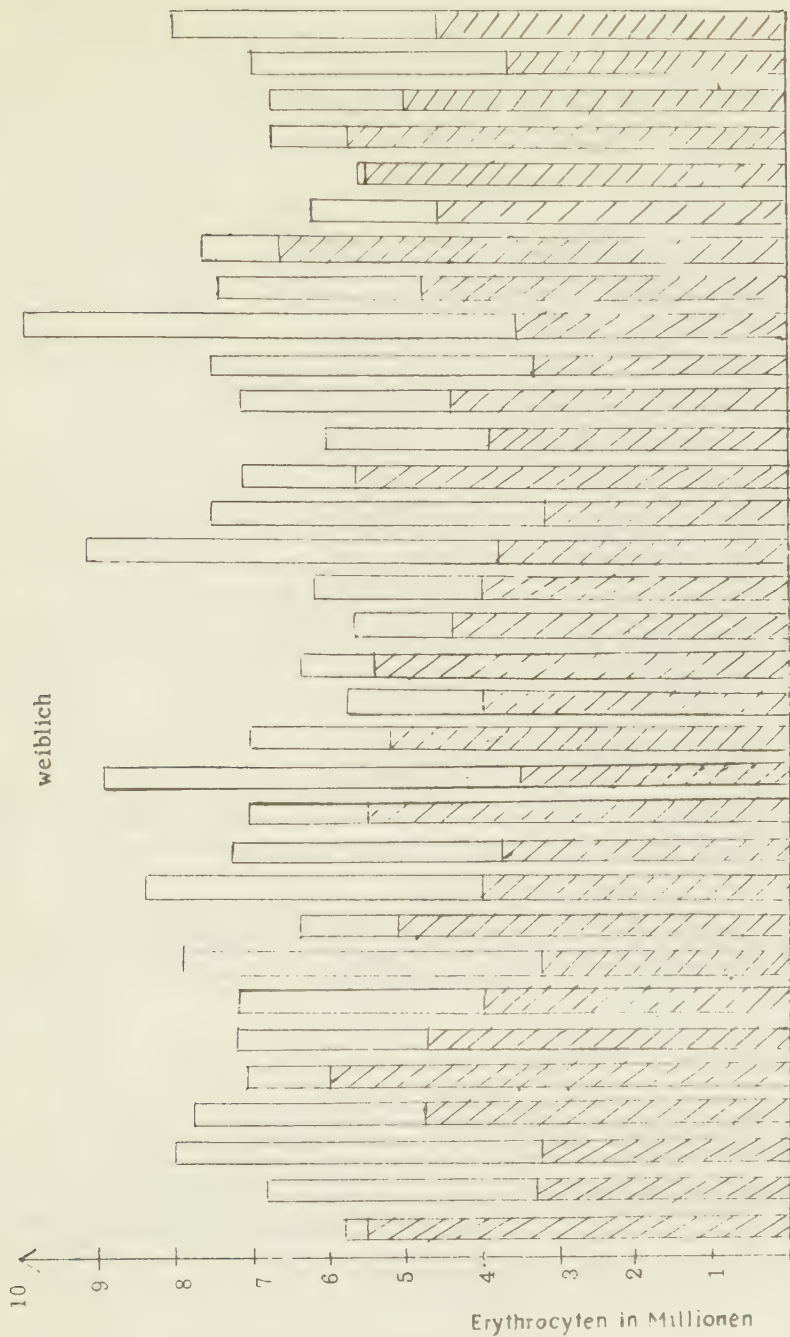
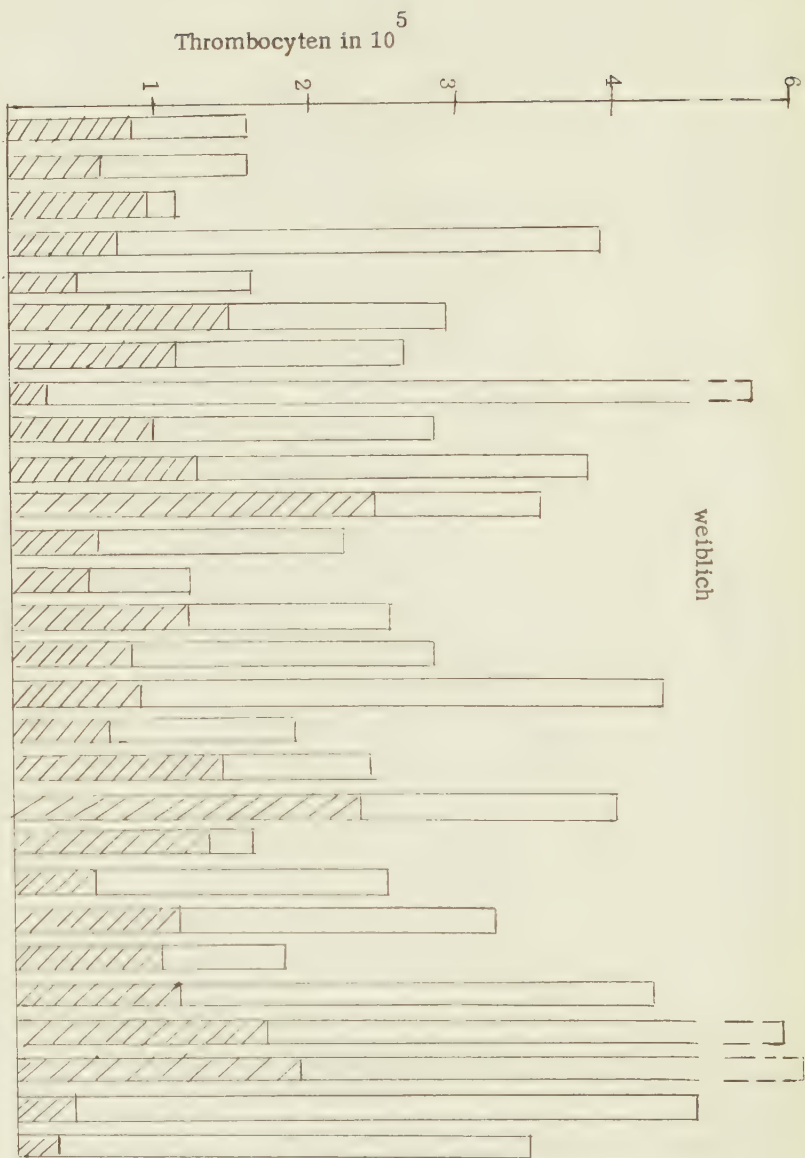
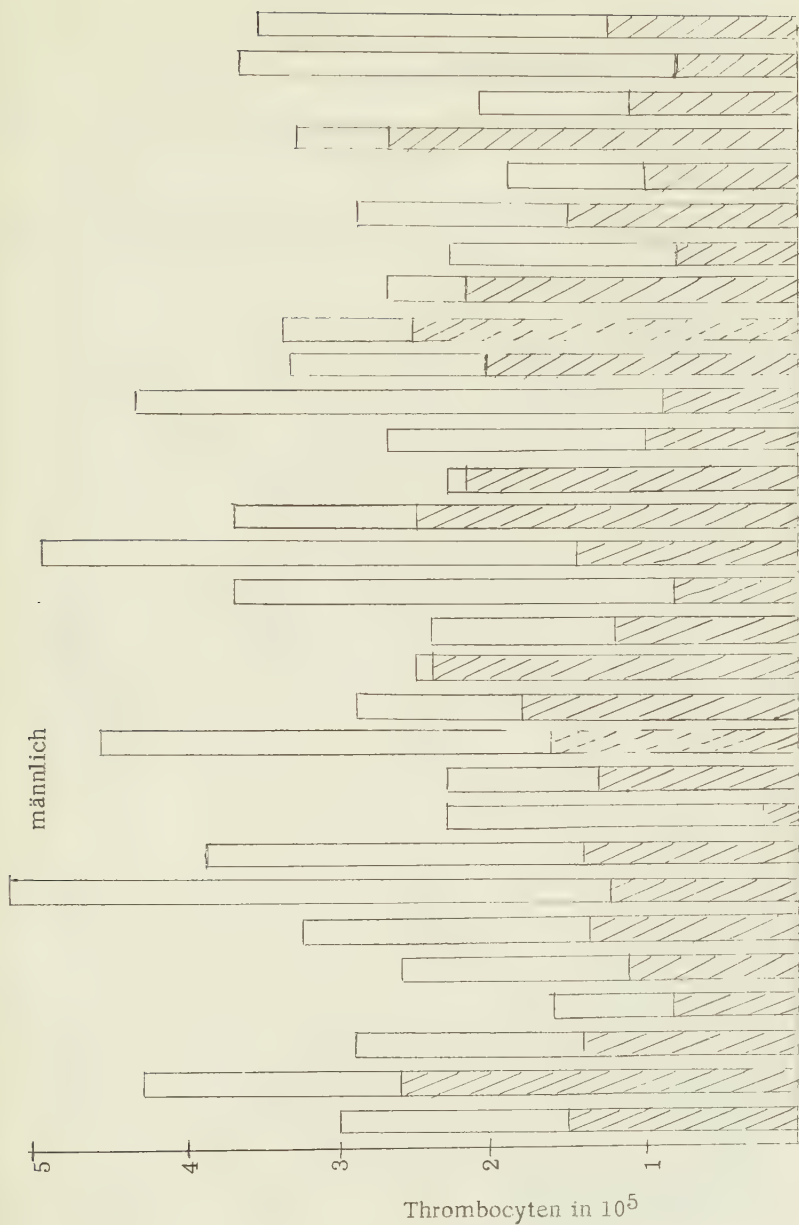


Fig. 21. Erythrocytenwerte von 66 Patienten aus unserer Klinik vor (weiße Säule) und nach (schraffierte Säule) p32-Therapie (Werte der weiblichen Patienten)

Fig. 22
Thrombocytenwerte von 58 Patienten aus unserer Klinik vor (weiße Säule) und nach (schraffierte Säule)
p³²-Therapie (Werte der weiblichen Patienten)

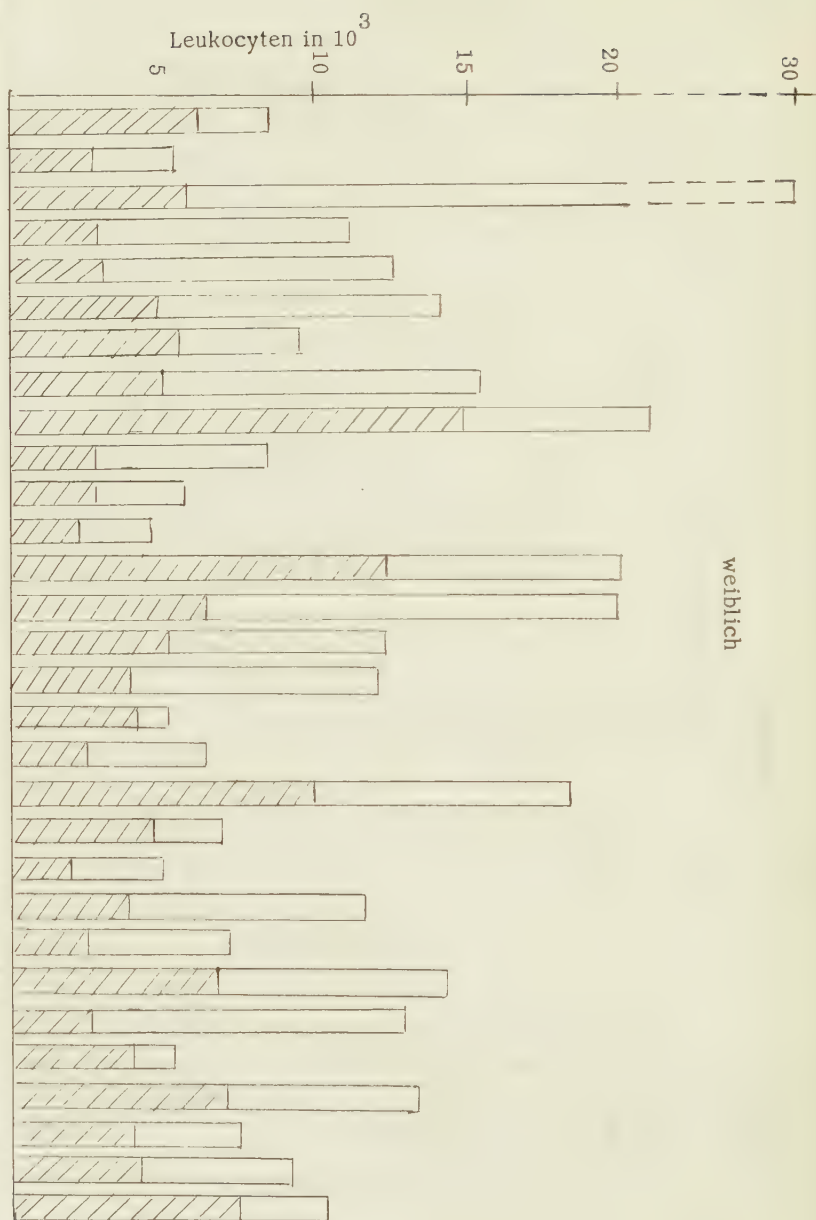




Thrombozytenwerte von 58 Patienten aus unserer Klinik vor (weiße Säule) und nach (schraffierte Säule) P^{32} -Therapie (Werte der männlichen Patienten)

Fig. 22

Fig. 23
 Leukocytenwerte von 64 Patienten aus unserer Klinik vor (weiße Säule) und nach (schraffierte Säule)
 P^{32} -Therapie (Werte der weiblichen Personen)



männlich

20

15

10

5

Leukocyten in 10^3

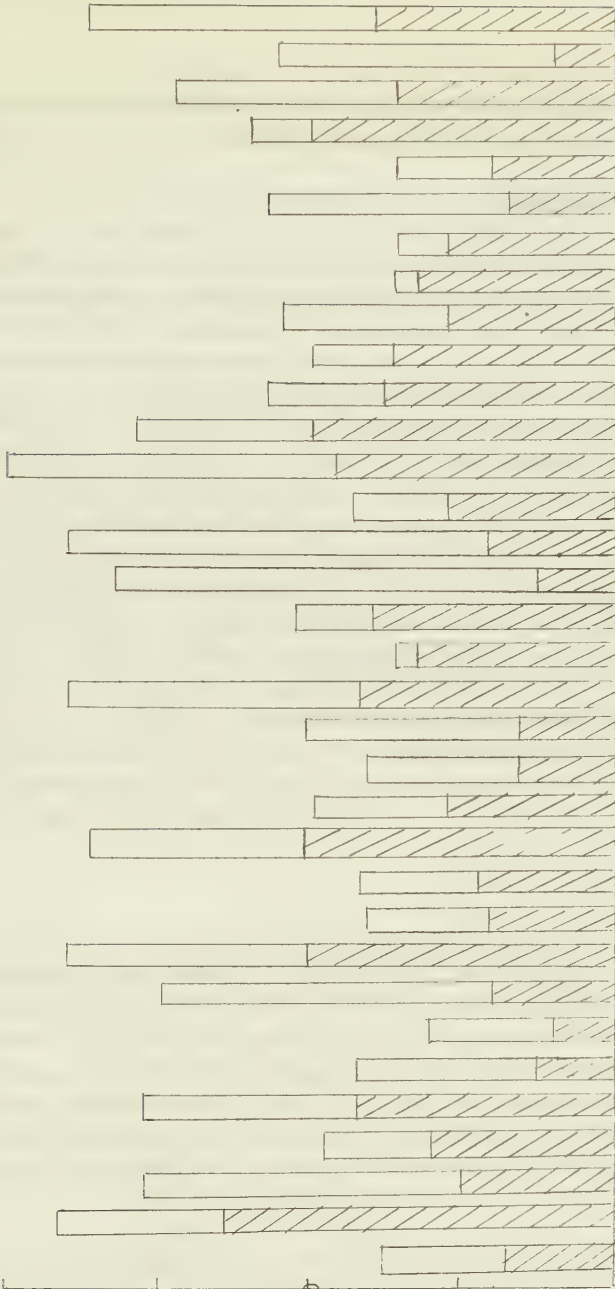


Fig. 23

Leukocytenwerte von 64 Patienten aus unserer Klinik vor (weiße Säule) und nach (schraffierte Säule) p^{32} -Therapie (Werte der männlichen Patienten)

werte erreichen nach den eingehenden Untersuchungen von PABST (37, 53) etwa 14 Tage vor den Erythrocyten ihren Tiefstand.

P^{32} -Therapie und Blutdruck

Daß sich auch die Blutdruckwerte nach Radiophosphor-Behandlung ändern, wurde von HEILMEYER (51) und PABST (37) festgestellt. Im Gegensatz zu PLATT (54), der bei seinen Patienten nach Applikation von P^{32} eine Erhöhung des Blutdruckes beobachtete, lag dieser bei den Untersuchungen der oben genannten Autoren vor der Therapie im Mittel bei 158/100 bzw. 150/92 mm Hg, während er sich nach Behandlung auf 146/92 bzw. 133/87 mm Hg senkte. PABST, STROHM und KELLERMANN (66) versuchen die erhöhten Werte bei den Patienten von PLATT zu erklären, daß vielleicht eine Herzinsuffizienz vorlag, die sich besserte, nachdem die Polycythämie durch P^{32} normalisiert war. LAWRENCE (42) konnte sowohl ein Abfallen wie auch ein Ansteigen der Blutdruckwerte finden. Die Blutdrucksenkung läßt sich relativ leicht durch die Blutvolumenverminderung erklären. Für den Anstieg des Blutdruckes hingegen nennt LAWRENCE 2 Theorien; einerseits finde man schon normalerweise in der Altersgruppe der Polycythämiker häufig eine Hypertonie und andererseits könne der verlangsamte Blutfluß im Nierenrindengebiet zu einer Anoxie führen, die die Freisetzung einer blutdrucksteigernden humoralen Substanz zur Folge habe. PLATT (54) hingegen deutet die Hypertonie mit einer durch P^{32} hervorgerufenen Nierenschädigung.

P^{32} - Therapie und Eisenstoffwechsel

PRIBILLA (55) und VARELA (56) bestimmten die Eisenwerte des Blutes vor und nach P^{32} - Therapie. Bei rund 2/3 ihrer Patienten war der Serumeisenspiegel vor Behandlung infolge innerer Eisenverschiebungen deutlich erniedrigt (durchschnittlich männlich 64 $\mu\%$ und weiblich 68 $\mu\%$). Während der Remissionsphase stieg er wieder auf durchschnittlich 182 $\mu\%$ an (55). Eisenresorptionsuntersuchungen zeigten bei der Mehrzahl der Patienten einen deutlichen Eisensog (durchschnittlicher Anstieg 224 $\mu\%$), der nach P^{32} -Applikation zurückging (55). Ähnlich verhält es sich mit der Plasmaeisen-clearance (42) (Fig. 24).

Veränderung der alkalischen Leukocytenphosphatasewerte durch P^{32} -Therapie

Auch die alkalische Leukocytenphosphatase (a LP), die ein wichtiges Kriterium für die Differentialdiagnose darstellt, wird von der P^{32} -Therapie beeinflusst. KEISER und ALSLEBEN (57) beobachteten die a LP-Aktivität eines Patienten, die anfangs mit 389 Einheiten sehr stark erhöht war, dann aber nach der Radiophosphorbehandlung auf 91 absank (Fig. 25).

Remissionszeiten nach Behandlung mit P^{32}

Die Remissionszeiten werden in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Sie können wenige Monate bis mehrere Jahre betragen. Die längste Remissionszeit wird von ERF (58) mit 10 - 11 Jahren beschrieben. Wir können mit PABST (37) neben einem Durchschnitt von 15,8 Monaten im Krankengut unserer Klinik von einem Fall mit 9-jähriger Remission berichten. Ähnliche erstaunlich hohe Werte konnte auch LAWRENCE (42) aus seinem Patientenkreis errechnen, sein Durchschnitt lag allerdings etwas höher bei 33 Monaten. HERMANSKI (45) beobachtete bei Mittelwerten von 1 - 3 Jahren maximale Zeiten von 7 Jahren. HEILMEYER (36) sah neben Durchschnittswerten von 1 - 2 Jahren erscheinungsfreie Intervalle bis zu 4 1/2 Jahren. Ungefähr die Hälfte der 120 Patienten von STECHER (49) wies Remissionszeiten von 12 Monaten auf (Tab. 20), die übrigen waren entweder kürzer oder auch mehrere Jahre andauernd.

Jahre	Remission		
	1.	2.	3.
Ø	32	25	12
unter 1	25	28	40
1-2	25	30	24
2-3	10	15	9,5
3-4	3,5	2	12
4-5	2,5	Ø	2,5
5-6	2	Ø	Ø
	100 %	100 %	100 %

Tab. 20 Aufteilung der 1., 2. und 3. Remission nach Fallzahl (%) und Remissionsdauer (nach 49)

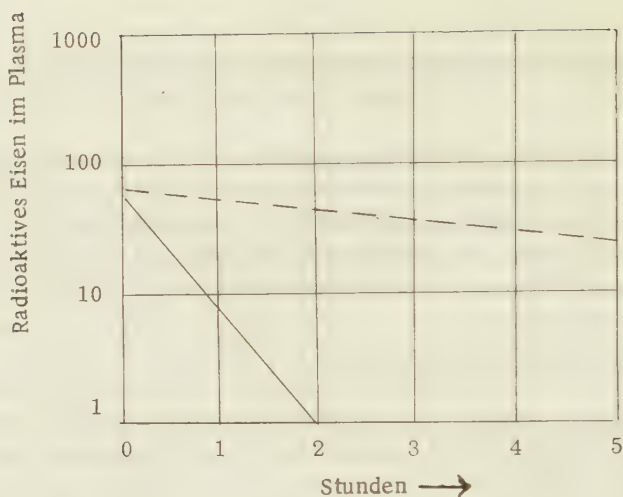


Fig. 24 Verschwinderate von radioaktivem Eisen im Plasma vor und nach P^{32} -Behandlung. Die Verringerung des Plasmaeisenstoffwechsels nach Therapie (---) ist ein Maß für die verlangsamte Erythrocytenproduktion (42)

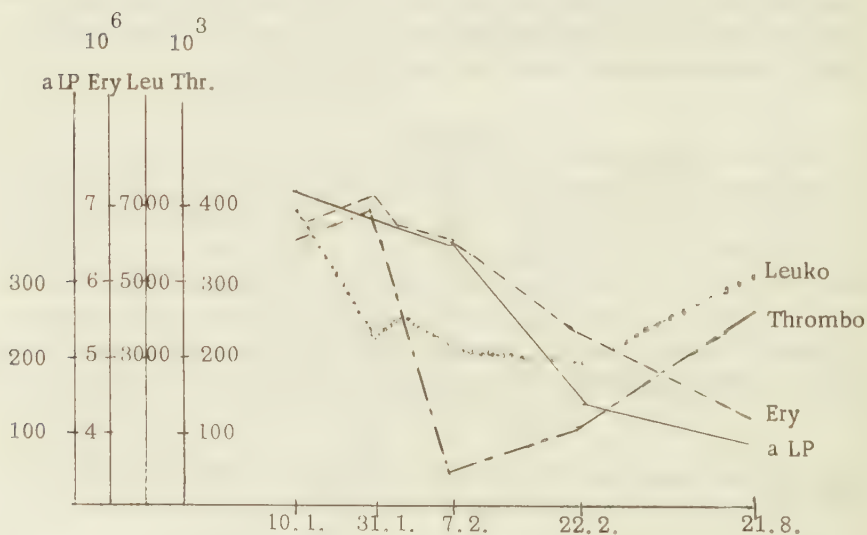


Fig. 25 Hämatologische Befunde und a LP - Werte nach P^{32} -Behandlung (nach 57)

BUSCHMANN und KÄSTNER (40) errechneten aus den Angaben von 23 Autoren eine durchschnittliche Remissionsdauer von 1 - 2 Jahren, wobei die Mittelwerte ihrer eigenen Untersuchungen mit 15 Monaten auch in diesen Grenzen lagen. HORST, RÖSLER und VILLANUEVA (69) stellten bei 141 Polycythämikern während der ersten 5 Beobachtungsjahre eine mittlere Remissionsdauer von 1,8 Jahren fest. Spätestens nach dieser Zeit unterscheiden sie 2 Gruppen; Ein kleinerer Teil der Patienten mit etwa 40 % benötigt in durchschnittlichen Abständen von 1,2 Jahren eine erneute Therapie, während sich diese Zeit bei den übrigen 60 % auf 6,5 Jahre erhöht. Die verhältnismäßig lange Remissionszeit der letzten Gruppe führen die Autoren zum Teil auf eine sekundäre Knochenmarksinsuffizienz zurück, während bei der ersten Gruppe nach ihrer Meinung der Tumorcharakter der Erkrankung im Vordergrund zu stehen scheint.

Die Remissionsgrenze für die Polycythämia vera liegt bei 6 Millionen Erythrocyten (45, 37). Eine Beziehung zwischen Dosis und Dauer der Remission läßt sich bisher nicht feststellen (37). Ein geringer Prozentsatz der Kranken scheint gegen P^{32} therapierefraktär zu sein (49). Auch bei häufigeren Rezidiven der Krankheit bleibt der Radiophosphor voll wirksam (37) (Tab. 21).

	1. Behandlung		2. Behandlung		3. Behandlung		4. Behandlung	
	32 mC P	Remission (Monate)	32 mC P	Remission (Monate)	32 mC P	Remission (Monate)	32 mC P	Remission (Monate)
16 Pat. mit 2 Serien	8,5	10,9	7,6	19,6				
7 Pat. mit 3 Serien	7,6	9,8	7,1	12,0	7,7	9,9		
7 Pat. mit 4 Serien	5,9	3,5	6,1	12,0	8,8	10,3	8,4	8,1

Tab. 21 nach PABST (37)

Der Erfolg der Radiophosphorthherapie wird nach der hämatologischen Remission bestimmt, die Hand in Hand geht mit einer Besserung der subjektiven Beschwerden und des objektiven Befundes.

Es sind noch gewisse Gefahren und Nebenwirkungen zu erörtern, die die Strahlenbehandlung mit sich bringen kann.

Nebenwirkungen und Gefahren der P^{32} -Therapie

Da P^{32} nicht selektiv in das blutbildende Gewebe eingebracht werden kann, wie es zum Beispiel in idealer Weise beim Radiojod für die Schilddrüse der Fall ist, muß man mit gewissen Nebenwirkungen durch die Einlagerung ins übrige Körpergewebe rechnen (43). Das wuchernde blutbildende Gewebe kommt bei der Polycythämia vera jedoch dadurch zu Hilfe, daß es durch seinen großen Phosphorbedarf den meisten Radiophosphor an sich reißt und einbaut (43). Im Gegensatz zu PLATT (54), der nach allerdings sehr hohen Dosen P^{32} histologische Veränderungen an fast allen Organen, besonders der Niere im Sinne von Endothelwucherungen und Hyalinose der kleinen Gefäße feststellte, konnten PABST (37) und BUSCHMANN (40) keine Schädigungen an parenchymatösen Organen nachweisen. ODENTHAL (39) macht auf mögliche Veränderungen in Ovar und Testis aufmerksam. Schäden im Spermogramm jedoch sind reversibel (44). Eventuelle Mutationen können erst nach Untersuchung der Nachkommenschaft festgestellt werden. HERMAN-SKI (45) erlebte bei einer Patientin 1/2 Jahr nach der P^{32} -Applikation eine Schwangerschaft. Das Kind war auch nach 6 Jahren noch gesund. WOLFERS (44) berichtet von einer Patientin mit Polycythämia vera, bei der es nach 15-jähriger kinderloser Ehe zur Schwangerschaft mit Totgeburt (Hydrocephalus) im 6. Monat gekommen ist. Ob P^{32} ursächlich für diese Totgeburt in Frage kommt, ist nicht geklärt.

Eine weitere Gefahr liegt in der unterschiedlichen Strahlensensibilität der Patienten. Eine dadurch leicht mögliche Überdosierung kann zu Leukopenien, Thrombopenien und auch Anämien führen (47, 45, 44, 41). Derartige Knochenmarkshemmungen gehen aber meist spontan zurück, wie wir an unserer Klinik beobachten konnten. HERMAN-SKI (45) fand in seinem Krankengut 8 mal einen Leukocytensturz unter 2000/cmm; einer dieser Patienten zeigte bereits Geschwürbildungen in der Mundhöhle. Auch unter unseren Kranken sahen wir verschiedentlich die Leukocytenwerte bis auf 2000/cmm sinken. HENNING und Mitarbeiter (47) berichten von 3 überschießenden Leukocyten Depressionen bis zu 1800/cmm nach Radiophosphorthherapie. Ähnliche Werte werden auch von TINNEY (50) und HEMPLEMANN (59) angegeben. Verschiedene Autoren (39, 43, 70, 51) sahen häufig einige Tage nach P^{32} -Applikation toxische Granulationen an den peripheren Leukocyten auftreten, die 2 - 3 Monate bestehen blieben. Die Ursache ihres Erscheinens ist ungeklärt.

PABST und seine Mitarbeiter (46) weisen auf die Thrombosengefahr während der initialen Reizphase hin. Sie konnten in dieser Zeit Thrombocytensteigerungen um mehr als 100 % feststellen. Eine Patientin kam sogar als Folge einer

massiven Coronarthrombose am 5. Tag nach P^{32} -Therapie ad exitum. Später, während der Remissionsphase kann es zu Thrombopenien kommen. TUBIANA (60) berichtet von 2 tödlichen Hämorrhagien, HERMANSKI (45) verlor einen Patienten durch Ulcusblutungen und einen anderen durch tödliche Hämoptyse. HENNING (47) beobachtete einen Patienten, bei dem die Thrombocytenwerte nach Radiophosphorbehandlung auf 10 000/cmm absanken. Durch Transfusionen und Vitamingaben konnte aber wieder eine Normalisierung erreicht werden. PABST, STROHM und KELLERMANN (53) erlebten an unserer Münchener Klinik einen Todesfall durch hämorrhagische Diathese bei Thrombopenie (46 000/cmm). Der Patient war allerdings mit Röntgenstrahlen vorbehandelt. Außerdem berichten sie über 5 Fälle mit latenter hämorrhagischer Diathese, die bei verminderter Prothrombinnutzung eine verlängerte Nativblutgerinnungszeit aufwiesen. Die Autoren vermuten zudem eine qualitative Thrombocytenerschädigung, da es bereits erwiesenermaßen oberhalb der kritischen Grenze zu hämorrhagischen Diathesen kommen kann. Durch sehr hohe Dosen von P^{32} können im Tierexperiment Sarkome entstehen (51). Bei den verhältnismäßig geringen Mengen von Radiophosphor aber, die Polycythämia-vera-Kranke erhalten, ist eine derartige Wirkung nicht zu befürchten. Das gleichzeitige Vorkommen eines Neoplasmas ist nicht häufiger als bei entsprechenden Altersgruppen ohne Polycythämia vera. So beobachtete STROEBEL (61) unter 241 Patienten 4 Fälle mit nicht näher definierten malignen Tumoren, das sind 1,7 %. LAWRENCE (42) und HERMANSKI (45) liegen mit 4,8 (2 Hypernephrome, 1 Pankreasca, 1 Prostataca, 1 Ovarialca, 1 Cervixca, 1 Nierenca, 1 Melanosarkom, 1 multiples Myelom, 1 cerebrales Glioblastom, 1 Lymphosarkom) bzw. 2,3 % (1 Rectumca, 1 Melanoblastom, 1 Hautca) zwar etwas höher, aber doch noch im Bereich des Möglichen. Unter unseren Kranken konnten wir in 3 % der Fälle eine Koinzidenz von Tumor und Polycythämia vera finden (1 Hypernephrom, 1 Nierenca, 1 Stammzelladenom der Hypophyse).

Lebenserwartung nach P^{32} -Therapie

Verschiedene Autoren errechneten aus ihrem Patientengut und aus vergleichenden Statistiken, daß P^{32} die Lebensdauer verlängert. Während VIDEBAEK (63) mit diversen Therapiemethoden (außer P^{32}) bei seinen Patienten im Durchschnitt nur 6,7 Jahre erreichen konnte, erhöhte sich die mittlere Überlebenszeit nach P^{32} -Therapie bei CALABRESI (68) auf 11 und bei LAWRENCE (42) auf 13 Jahre. LOW BEER (51) ermittelte sogar in einer Sammelstatistik über 2140 Fälle eine durchschnittliche Überlebenszeit von 13,5 Jahren.

Der weitere Verlauf der Polycythämia vera nach Radiophosphorbehandlung und der vieldiskutierte Zusammenhang dieses Isotopes mit der Leukämie wurden in einer Arbeit von LUTZ (71) näher ausgeführt.

Wegen seiner hervorragenden Erfolge ist der radioaktive Phosphor bei der Therapie der Polycythämia vera das Mittel der Wahl. Ernste Vorbehalte bestehen jedoch bei Schwangerschaft und fortpflanzungsfähigen jugendlichen Patienten, absolut kontraindiziert ist diese Strahlenbehandlung bei allen Polyglobulien.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Im Zeitraum von 1956 - 1966 wurden 100 Patienten mit Polycythämia vera an das Institut und die Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München überwiesen.

Diese gesamten Krankengeschichten wurden durchgesehen, statistisch ausgewertet und mit den Ergebnissen aus der medizinischen Weltliteratur verglichen. Eine entscheidende Differenzierung konnte gegenüber den Angaben anderer Autoren nicht festgestellt werden.

Zu den häufigsten physikalischen Befunden zählen die Erythrose, eine Vergrößerung der Milz und der Leber. Der Blutdruck ist bei der Polycythämia vera häufig erhöht. Bei einigen Kranken konnte der Röntgenologe eine deutliche Fibrosierung und typische Stauungszeichen in der Lunge feststellen. Auch Veränderungen im EKG, die wahrscheinlich auf eine Überlastung des rechten Herzens zurückzuführen sind, konnten diagnostiziert werden.

Im Vordergrund der Untersuchung standen Blut- und Kreislaufbefunde.

Vermeehrt sind in erster Linie die roten Blutkörperchen, zusammen mit einem deutlichen Anstieg des Hämoglobins. Bei mehr als der Hälfte unserer Kranken war die Leukocytenzahl über die Norm erhöht. Oft zeigten auch die Thrombocytenzahlen eine deutliche Zunahme. Das Blutvolumen ist wegen der Überzahl der Blutelemente stark angehoben, ebenso ist die Viskosität des Blutes erhöht. Daraus resultiert auch eine beträchtlich herabgesetzte Strömungsgeschwindigkeit. All diese Punkte bewirken eine erhöhte Gesamtkapazität des Kreislaufes, das bedeutet, daß die verschiedenen Blutgefäße mehr oder weniger stark gedehnt und verbreitert werden. Daß durch diese Überbeanspruchung der Gefäße Erkrankungen entstehen, liegt auf der Hand. Solange die abnormen Kreislaufbefunde nicht beträchtlich sind, werden Funktionsstörungen noch ausgeglichen. Sobald die Abweichungen jedoch eine gewisse Grenze übersteigen, führen sie zu den typischen Komplikationen der Polycythämia vera. Am häufigsten sind Thrombosen, Hämorrhagien, gastrointestinale Beschwerden (besonders Ulcus pepticum und Gastritis) und eine Hyperuricämie. ZÖLLNER errechnete eine Gichtrate von 5,5 %.

Die Diagnose der Polycythämia vera wird durch die drei Kardinalsymptome bestimmt:

1. Erythrose,
2. Polyglobulie und
3. Splenomegalie.

Zur weiteren Sicherung der Diagnose muß jede Grundkrankheit ausgeschlossen werden durch eine Gesamtuntersuchung des Patienten.

Der O_2 -Gehalt des Blutes und die alkalische Leukocytenphosphatase müssen kontrolliert werden. Besonders wichtig für die Erstellung der Diagnose erscheint uns die Knochenmarksbiopsie, die nach einem neuen, von BURKHARDT entwickelten Verfahren der Markbohrung und Präparation durchgeführt wird. Scharf abzutrennen von der Polycythämia vera sind die symptomatischen oder sekundären Polyglobulien, um üble Zwischenfälle durch falsche Therapie zu vermeiden. Erhebliche Schwierigkeiten bereitet die Abgrenzung der Osteomyelosklerose.

Da Ätiologie und Pathogenese der Polycythämia vera noch nicht geklärt sind, gibt es auch bis heute noch keine kausale Behandlung dieser Krankheit. Es existieren eine ganze Reihe von Methoden, die symptomatisch sehr wirksam sind. Einerseits wird durch Entzug der im Übermaß gebildeten Erythrocyten mittels Aderlaß und andererseits durch Hemmung der Proliferationsaktivität mit cytostatischen Mitteln oder mit Hilfe ionisierender Strahlen Linderung verschafft. Das Mittel der Wahl stellt mit den besten Behandlungserfolgen der Radiophosphor dar.

Herrn Professor Dr. H. W. PABST danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und für die mir wäh-
rend der Arbeit erwiesene freundliche Unterstützung.

G. LITERATURVERZEICHNIS

(Seitenzahl-Übersicht)

Seite

Quellenverzeichnis	
zur Klinik der Polycythämia vera	95
Quellenverzeichnis	
zu den physikalischen Erhebungen,	97
Blut- und Kreislaufbefunden	99
Quellenverzeichnis	
zur O ₂ -Sättigung des Blutes	103
bei Polycythämia vera	
Quellenverzeichnis	
zum Eisenstoffwechsel bei der	105
Polycythämia vera	
Quellenverzeichnis	
zur Leucocytenphosphatase bei	107
Polycythämia vera	
Quellenverzeichnis	
zu den Knochenmarksbefunden bei	109
der Polycythämia vera	
Quellenverzeichnis	
zu den Komplikationen der Poly-	110
cythämia vera	
Quellenverzeichnis	
zur Therapie der Polycythämia vera	113

G. LITERATURVERZEICHNIS

Allgemeine Quellen zur Klinik der Polycythämia vera.

- (1) HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN:
Handbuch der inn. Med., 4. Aufl., Band II,
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
- (2) SCHOEN, R. und P. DOERING:
Die Polycythämia vera im Handbuch der gesam-
ten Hämatologie
III. Band, Spez. Hämatologie, 1. Teil
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960
- (3) WINTROBE, A. und M. :
Polycythemia vera.
Handbook of haematology.
New York, P. Hoeber Vol. 4 (1938).
- (4) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia: physiology, diagnosis, treatment.
Grune & Stratton, New York, 1955.
- (5) OSLER, W. : A clinical lecture on erythremia.
Lancet 1, 143 (1908)
- (6) HARROP, G. A. : Polycythemia vera.
Medicin 7, 291 (1928)
- (7) VIDEBAEK, A. : Polycythemia vera.
Acta Med. Scand. 138, 179 (1950)
- (8) WASSERMANN, L. R. :
Polycythemia vera.
Bull. New York Acad. Med. 30, 343 (1954).
- (9) CALABRESI, P. and O. O. MEYER:
Polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 50, 1182, 1203 (1959).
- (10) STROEBEL, C. F. and W. M. LAW:
Polycythemia vera.
M. Clin. North America 40, 1045 (1956).

- (11) STROEBEL, C. F.: Current concepts of polycythemia vera.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 27, 283 (1952)
- (12) MINOT, G.R. and T.E. BUCKMAN:
Erythremia (P. V. R.)
Am.J. M. Sci. 166, 469 (1923)
- (13) STECHER, G., H. WOLFERS und P. NETTESHEIM:
Polycythämia vera.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1861 (1961).
- (14) PERRY, G. RIGBY: Polycythemia vera.
Arch. Int. Med. 106, 622 (1960).

Quellen zu den physikalischen Erhebungen, Blut- und Kreislaufbefunden

- (1) LAWRENCE, J. H. , N. I. BERLIN and R. L. HUFF:
The nature and treatment of polycythemia.
Medicine 32, 323 (1953).
- (2) WASSERMANN, L. R. : Polycythemia vera - its course and treatment.
Bull. New York Acad. Med. 30, 343 (1954).
- (3) WINTROBE, M. M. : Clinical hematology.
Lea & Febiger, Philadelphia 1956.
- (4) SOHVAL, A. R. : Hepatic complications in polycythemia vera.
Arch. Int. Med. 62, 925 (1938).
- (5) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia vera.
Grune & Stratton, New York, 1955.
- (6) CALABRESI, P. and O. O. Meyer:
Polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 50, 1182 (1959).
- (7) DOERING, P. und R. SCHOEN:
Die Polycythämia vera im Handbuch der gesamten Hämatologie
III. Band, Spez. Hämatologie, 1. Teil
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960
- (8) MOSSE, M. : Polycythämie und Lebercirrhose.
Z. Klin. Med. 79, 432 (1914).
- (9) TINNEY, W. S. , B. E. HALL and H. Z. GRIFFIN:
Hematologic complications of polycythemia vera.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 18, 227 (1943).
- (10) STROEBEL, C. F. and W. M. LAW:
Polycythemia vera.
M. Clin. North America 40, 1045 (1956).
- (11) SCHNEIDER, R. und M. Wolf:
Polycythämie und Lebercirrhose.
Dtsch. Med. Wschr. 78, 965 (1953).

- (12) MINOT, G.R. and T.E. BUCKMAN: Erythremia
Am.J. M. Sci. 166, 469 (1923).
- (13) DAMESHEK, W. and H. H. HENSTELL:
Die diagnosis of polycythemia.
Ann. Int. Med. 13, 1360 (1940)-
- (14) DOERING, P. und H. WENKER:
Nierenfunktion und intrarenale Hämodynamik
bei der Polycythämia vera.
Klin. Wschr. 34, 1028 (1956).
- (15) RICHTER, K. und A. DEWITZ:
Über wenig genutzte Möglichkeiten der DD zwischen
Polycythämia vera und symptomatischen Poly-
globulien.
Z. ges. inn. Med. 18, 895 (1963).
- (16) HARROP, G.A. and M. M. WINTROBE:
Polycythemia vera.
Handbook of Hematology
H. Downey, Ed., New York
Inc. 4, 2366 (1938).
- (17) STECHER, G., H. WOLFERS und P. NETTESHEIM:
Polycythämia vera.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1861 (1961)
- (18) KARTUM, P., L. HARTMANN, J. MALLARME et R. FAUVERT:
Les modifications electrocardiographiques des
polyglobulies.
Semaine Hop. 1957, 7.
- (19) FISCHER, J. :
Klinik und Diagnostik der Milzerkrankungen.
Verh. dt. Ges. inn. Med. 1963, 798.
J.F. Bergmann, München 1963.

Quellen zu Blut- und Kreislaufbefunden

- (1) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia
Grune & Stratton, New York, 1955
- (2) WASSERMANN, L. R. :
Polycythemia vera.
Bull. New York Acad. Med. 30, 343 (1954).
- (3) STECHER, G. H. WOLFERS und P. NETTESHEIM:
Polycythämia vera.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1861 (1961).
- (4) STROEBEL, C. F. and W. M. LAW:
Polycythemia vera,
M. Clin. North America 40, 1045 (1956).
- (5) GREENFIELD, A. D. M. and E. J. JONES:
Physiology of blood cell.
J. of Physiol. 92, 2 (1941).
- (6) LAWRENCE, J. H. , H. I. BERLIN and R. L. HUFF:
The nature and treatment of polycythemia.
Medicin 32, 323 (1953).
- (7) LONDON, I. M. , D. SHEMIN, R. WEST and D. TITTENBERG:
Hemesynthesis and red blood cell dynamics in
normal humans and in subjects with polycythemia
vera, sickle-cell anemia and pernicious anemia.
J. Biol. Chem. 179, 463 (1949).
- (8) ELWOOD, J. S. and de WARDENER, H. :
Survival of transfused erythrocytes from patients
with polycythemia.
J. Clin. Path. 4, 218 (1951).
- (9) BERLIN, N. I. , J. H. LAWRENCE and H. C. LEE:
Life span of red blood cell in chronic leucemia and
polycythemia.
Science 114, 385 (1951).
- (10) DAMASHEK, W. and H. H. HENSTELL:
The diagnosis of polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 13, 1360 (1940).

- (11) HALL, B. E. : Therapeutic use of radiophosphorus in polycythemia vera, leucemia and allied diseases in the use of isotopes in biology and medicine. University of Wisconsin Press, Madison 1948.
- (12) REINHARD, E.H., C.V. MOORE, O.S. BIERBAUM and S. MOORE: Radioactive phosphorus as a therapeutic agent. J. Lab. and Clin. Med. 31, 107 (1946).
- (13) CALABRESI, P. and O.O. MEYER: Polycythemia vera. Ann. Int. Med. 50, 1182, 1203 (1959).
- (14) GIBSON, J.G., A.W. HARRIS and V.W. SWIGERT: Clinical studies of the blood volume. VIII Macrocytic and hypochromic anemias due to chronic blood loss, hemolysis and polycythemia vera. J. Clin. Invest. 18, 621 (1939).
- (15) BERLIN, N.I., J.H. LAWRENCE and J. GARTLAND: Blood volume in polycythemia vera as determined by P^{32} labeled red blood cells. Am. J. Med. 9, 747 (1950).
- (16) GÖTZ, H. : Isotopenuntersuchungen über das Gesamtblutvolumen und das Blutvolumen der unteren Extremitäten bei normalen und pathologischen Zuständen. München, 1964, Dissertation.
- (17) PLÖTNER, K. : Physical. Methoden; Bestimmung der Viscosität. Handbuch der gesamten Hämatologie, II. Band; Allgemeine Hämatologie, 2. Teil, 2. Halbband.
- (18) WATSON - WEMYSS, H. L. : A case of velaquez's disease: Polycythemia with plethora and splenomegaly. Brit. M.J. 1, 702 (1913).
- (19) BLUMGART, H.L., S.L. GARGILL and D.R. GILLIGAN: Studies on the velocity of blood flow. J. Clin. Invest. 9, 679 (1931).

- (20) STEWART, H.J., C.H. WHEELER and N.F. CRANE:
"Velocity of blood flow"
Amer. Heart J. 21, 511 (1941).
- (21) DOERING, P. und H. WENKER:
Nierenfunktion und intrarenale Hämodynamik
bei Polycythämia vera.
Klin. Wschr. 34, 1028 (1956).
- (22) DOERING, P. und R. SCHOEN:
Die Polycythämia vera
Handbuch der gesamten Hämatologie
III. Band, Spez. Hämatologie,
1. Teil
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1960.
- (23) BROWN, G.E. and C. SHEHARD:
Measurements on the skin capillaries in cases of poly-
cythemia vera and the role of these capillaries
in the production of erythrosis.
J. Clin. Invest. 2, 423 (1926).
- (24) zit. nach (21).
- (25) GADERMAN, E.:
Über das Verhalten des Kreislaufes bei der Poly-
cythämia vera. Einfluß der Blutbeschaffenheit
auf die Hämodynamik.
Klin. Wschr. 30, 884 (1952).
- (26) BROWN, G.E. and H. Z. GRIFFIN:
Studies on the vascular changes in cases of poly-
cythemia vera.
Am. J. M. Sci. 171, 157 (1926).
- (27) BROWN, G.E. and H. Z. GRIFFIN:
Peripheral arterial disease in polycythemia vera.
Arch. Int. Med. 46, 705 (1930).
- (28) NORMAN, I.L., and E.V. ALLEN:
The vascular complications of polycythemia vera.
Am. Heart J. 13, 257 (1937).
- (29) TRAVIS, Q., RICHARDSON and A.C. GYTON:
Effects of polycythemia and anemia on cardiac
output and other circulatory factors.

- (30) PABST, H. W.: Untersuchungen mit J^{131} zur Diagnostik und
Therapiekontrolle von Durchblutungsstörungen
bei Diabetes mellitus.
Helv. med. Acta 24, 542 (1957).
- (31) HUBER, H., S. M. LEWIS und L. SZUR:
Die Indikation zur Bestimmung von Blutvolumen
und zirkulierender Erythrocytenmenge bei Poly-
cythämie vera und Polyglobulien.
Acta haemat. 34, 116 (1965)

Quellen zur O₂-Sättigung des Blutes bei Polycythämia vera

- (1) WASSERMANN, L.R. , L.R. DOBSON and J.H. LAWRENCE:
Blood oxygen studies in patients with polycythemia
and in normal subjects.
J. Clin. Invest. 28, 60 (1949)
- (2) NEWMAN, W. , J.A. FELTMAN and B. DEVLIN:
Pulmonary function studies in polycythemia vera.
Amer. J. Med. 11, 706 (1951)
- (3) CASSELS, D.E. and M. MORSE:
The arterial blood gases, the oxygen dissociation
curve, and the acid-base balance in polycythemia
vera.
J. Clin. Inves. 32, 52 (1953)
- (4) RATTO, O. , W.A. BRISCOE, J.W. MORTON and J.H. COMROE:
Anoxemia secondary to polycythemia and poly-
cythemia secondary to anoxemia
Am. J. Med. 19, 958 (1955)
- (5) LAWRENCE, J.H. , N.I. BERLIN and R.L. HUFF:
The nature and treatment of polycythemia.
Med. 32, 323 (1953)
- (6) LAWRENCE, J.H. : Physiology, diagnosis and treatment of poly-
 cythemia.
 Modern Med. Monographs.
 Grune and Stratton, N. Y. 1955
- (7) HARROP, G.A. , E.H. HEATH:
Pulmonary gas diffusion in polycythemia vera.
J. Clin. Invest. 4, 53, (1927)
- (8) GRIEFENSTEIN, F.E. , R.M. KING, S.S. LATCH and J.H. CONROE, jr:
Pulmonary studies in healthy men and women 50 years
and older.
J. Appl. Physiol. 4, 641 (1952).
- (9) SCHOEN, R. und P. DOERING:
Polycythämia vera im Handbuch der gesamten
Hämatologie.
Bd. 3, Spez.Hämatologie, Teil I, 226
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 103
1960

(10) LAWRENCE, J. H. , P.J. ELMLINGER and G. FULTAN:

Oxygen and the control of red cell production in primary and secondary polycythemia; Effects on the iron turnover patterns with Fe⁵⁹ as tracer. Card. 21, 337 (1952).

Quellen zum Eisenstoffwechsel der Polycythämia vera

- (1) HEILMEYER, L. und I. :
Handbuch der gesamten Hämatologie, 2. Bd.,
Allgemeine Hämatologie, 2. Teil, erster Halb-
band.
- (2) LAWRENCE, J. H. , N. I. BERLIN und R. L. HUFF:
The nature and treatment of polycythemia vera.
Med. Baltimore, 32, 323 (1953).
- (3) HUFF, R. L. , T. G. HENNESY, R. E. AUSTIN, J. F. GRACIA,
B. M. ROBERTS and J. H. LAWRENCE:
Plasma and red cell turnover in normal subjects
and in patients having various hematopoietic dis-
orders.
J. Clin. Invest. 29, 1041 (1950).
- (4) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia, modern medical monographs.
Grune & Stratton, N. Y. 1955.
- (5) HEVESY, G. : Anwendung von Isotopenindikatoren in physiolo-
gischen Untersuchungen.
Klin. Wschr. 35, 201 (1957).
- (6) LAWRENCE, J. H. , H. ELMLINGER and G. FULTON:
Oxygen and the control of red cell production
in primary and secondary polycythemia: Effects
on the iron turnover patterns with Fe⁵⁹ as tracer.
Cardiologica 21, 337 (1952).
- (7) PRIBILLA, W. und H. WOLFERS:
Das Verhalten des Serumeisens bei Polycythämikern
vor und während der Behandlung mit P³².
Klin. Wschr. 33, 960 (1955).
- (8) GOLDECK, H. und D. REMY:
Eisenmangel bei Polycythämie.
Klin. Wschr. 155 (1953).
- (9) SCHOEN, R. und P. DOERING:
Die Polycythämia vera im Handbuch für gesamte
Hämatologie, Heilmeyer, Bd. 3, Spez. Hämatolo-
gie, Teil I, 226; Urban & Schwarzenberg,
München-Berlin 1960.

- (10) ROTHLIN, E. und E. UNDRIZ:
Experimenteller Beitrag zum Eisenstoffwechsel.
Helvet. med. Acta 13, 460 (1946).
- (11) ROTHLIN, E. und E. UNDRIZ:
Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der larvierten
ferripriven Anämie.
(Sideropenie ohne Anämie)
Schweiz. med. Wschr. 58 (1947).
- (12) JASINSKY, B. und E. DIENER:
Zur Frage des larvierten Eisenmangels bei
Frauen, insbesondere bei Graviden und Wöchnerinnen.
Gynaecologica 133, 293 (1952).
- (13) HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN:
Handbuch der inneren Medizin,
4. Aufl., Bd. 2, 466 (1951).

Quellen zur Leucocytenphosphatase bei Polycythämia vera

- (1) FRIEDERICI, L. : Histochemische Methoden in der Hämatologie.
Klin. Wschr. 1020 (1955).
- (2) KAPLOW, L. S. : A histochemical procedure for localizing and
evaluating Leucocyte Alkaline Phosphatase activity
in smears of blood and marrow.
Blood 10, 1023 (1955).
- (3) KOCH, E. und D. REMY: Die a LP in der Differentialdiagnose hämatologi-
scher Erkrankungen.
Klin. Wschr. 26 (1960).
- (4) KENNY, J. and W. C. MOLONEY: Leucocytic alcine phosphatase.
Blood 12, 295 (1957).
- (5) LAMBERS, K. : "Alkalische Leukozytenphosphatase"
Z. klin. Med. 155, 176 (1958).
- (6) MERKER, H. und L. HEILMEYER: Die alkalische Phosphatase neutrophiler Leuco-
cyten.
Dtsch. med. Wschr. 55, 253 (1960).
- (7) MERKER, H. und L. HEILMEYER: Die Bedeutung der alkalischen Leukocytenphosphatase
bei Reaktionen und Erkrankungen des myeloischen
Systems.
Schweiz. med. Wschr. 40, 1051 (1959).
- (8) SCHUMACHER, K. : Die Bedeutung der a LP für Differentialdiagnose und
Prognose maligner Hämoblastosen.
Med. Welt 9, 415 (1964).
- (9) KEISER, G. und U. ALSLEBEN: a LP und Blutkrankheit.
Schweiz. med. Wschr. 1, 1 (1963).
- (10) LAMBERS, K. : Cytochemische Untersuchung an Blutzellen.
Der Internist 6, 271 (1960).

- (11) MITUS, W.J., L.J. BERGMA, J.D. MEDNICOFF and W. DAMESHEK:
Alkine Phosphatase of mature neutrophils in
chronic forms of the myeloproliferative
syndrome.
Amer. J. clin. path. 30, 285 (1959) .
- (12) LAMBERS, K.: Zum Krankheitsbild der Osteomyelosklerose.
Ärzt. Wschr. 180 (1960).

Quellen zu den Knochenmarksbefunden der Polycythämia vera

- (1) PABST, H. W., C. H. STROHM und T. KELLERMANN:
Therapie der Polycythämia vera.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 1206 (1960).
- (2) PABST, H. W. und T. KELLERMANN:
Die P^{32} -Behandlung der Polycythämia vera.
Ärztl. Forschung 17, 251 (1963)
- (3) RICHTER, K. und H. STOBBE:
Zur Diagnostik der Polycythämia vera.
Z. f. ges. inn. Med. 12, 1013 (1957).
- (4) BURKHARDT, R. :
Die klin. Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark.
Folia haematologica 9, 353 (1964).

Quellen zu den Komplikationen der Polycythämia vera

- (1) WASSERMANN, L.R. : Polycythemia vera - its course and treatment:
relation to myeloid metaplasia and leucemia.
Bull. New York Acad. Med. 3, 343 (1954).
- (2) VIDEBAEK, A. : Polycythemia vera.
Acta Med. Scand. 138, 179 (1950).
- (3) NELSON, D. and J.F. FAZEKAS:
Cerebral blood flow in polycythemia.
Arch. Int. Med. 98, 328 (1956).
- (4) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia vera.
Grune & Stratton, New York, 1955.
- (5) NEUBARDT, S. and F. SIEGMAN:
Hemorrhagic tendency in polycythemia vera.
Arch. Surg. 70, 257 (1955).
- (6) WHITELAW, D. M. and G.C. THOMAS:
Massive subcutaneous haemorrhage in poly-
cythemia vera.
Canad. M.A.J. 72, 128 (1955).
- (7) ROSENTHAL, R.L. and C.A. TOBIAS:
Blood coagulation in polycythemia and
leucemia.
J. Lab. Clin. Med. 34, 1321 (1949).
- (8) ROSENTHAL, R.L. and C.A. TOBIAS:
Measurement of the electric resistance of human
blood:
use in coagulation studies and cell volume
determinations.
J. Lab. Clin. Med. 33, 1110, (1948).
- (9) LIEBESKIND, B. : Les manifestations hemorrhagiques de la
polyglobulie essentielle et des thrombocythemies.
Schweiz. Med. Wschr. 95, 129 (1965).
- (10) WASSERMANN, L.R., L. VROMAN et G. GELIM:
"Blutungen bei Polycythämie"
Sang 29, 560 (1958).

- (11) FAUVERT, R. , P. BOIVIN, J. MALLARME et F. NICOLLO:
"Blutungszeit"
Nouv. Rev. franc. Hemat. 1, 459 (1961).
- (12) LAWRENCE, J. H. , N.I. BERLIN and R.L. HUFF:
The nature and treatment of polycythemia vera.
Medicine 32, 323 (1953).
- (13) BOUSSER, J. , J.P. BENHAMOU, D. CHRISTOL and M. MOS:
Les Thrombocythémies.
Presse Med. 65, 347 (1957).
- (14) FOUNTAIN, J. :
Hemorrhagic thrombocythemia.
Brit. Med. J. II, 126 (1958).
- (15) ROSENTHAL, N. and F. BASSEN:
Course of polycythemia.
Arch. Int. Med. 62, 903 (1938).
- (16) DAMESHEK, W. and H. H. HENSTELL:
The diagnosis of polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 13, 1360 (1940).
- (17) WISEMAN, B.K. , R.J. ROHN, B.A. BOURON and W.G. MYERS:
The treatment of polycythemia vera with P³².
Ann. Int. Med. 34, 311 (1951).
- (18) WILBUR, D.L. and H. C. OCHSNER:
The association of polycythemia vera and peptic ulcer.
Ann. Int. Med. 8, 1667 (1935).
- (19) BOYD, W. :
"Thrombosis and peptic ulcer"
Amer. J. Med. Sci. 187, 589 (1934).
- (20) YÜ, T.F. , B. WEISSMAN, L. SHARNEY, S. KUPFER and A.B. GUT-
MAN:
On biosynthesis of uric acid from glycine - N¹⁵
in primary and secondary polycythemia.
Am. J. Med. 21, 901 (1956).
- (21) TINNEY, W.S. , H.F. POLLEY and B.E. HALL:
Polycythemia vera and gout:
report of 8 cases.
Proc. Staff. Meet. , Mayo Clin. 20, 49 (1945).
- (22) STROEBEL, C.F. and W. M. LAW:
Polycythemia vera.
M. Clin. North America 40, 1045 (1956)

- (23) PABST, H. W. und T. KELLERMANN:
Die P^{32} - Behandlung der Polycythämia vera.
Ärztl. Forschung 17, 251 (1963).
- (24) KÖNIG, E. und N. ZÖLLNER:
Sekundäre Gicht bei Osteomyelosklerose und
Polycythämia vera.
Med. Klin. 57, 1741 (1962).
- (25) ZÖLLNER, N. :
Moderne Gichtprobleme; Ätiologie, Pathogenese,
Klinik.
Erg. inn. Med. und Kinderh.
14, 319 bzw. 354 (1960).
- (26) WEBER, F. P. :
Erythraemia with migraine, gout, and intra-
cardial thrombosis.
Lancet 808 (1934) II.
- (27) TALBOTT, J. H. :
Gout and blood dyscrasias.
Medicine 38, 173 (1959).
- (28) ACHENBACH, H. :
Atypische Polycythämie, Myelosklerose und
Gicht.
Medizinische 807 (1955).
- (29) PABST, H. W., Ch. STROHM und Th. KELLERMANN:
Therapie der Polycythämia vera und ihrer
Komplikationen.
Tägl. Praxis 2, 453 (1961).
- (30) BALDINI, zit. nach 25
- (31) MARX, R. :
Therapieprobleme der hämorrhagischen Diathesen
bei Hämoblastosen.
Blut 1, 43 (1955).
- (32) GROSS, R. :
Zur Beurteilung und Behandlung recidivierender
Thrombosen.
Ärztl. Wschr. 15, 183 (1960).
- (33) LUTZ, W. :
Die Polyglobulien
Med. Diss. München (1967)

Quellenverzeichnis zur Therapie der Polycythämia vera

- (1) PLASCHKES, S.J.: Polycythämia vera, geheilt durch Magenresektion.
Wien. Med. Wschr. 1950, 478.
- (2) HOFF, F.: Behandlung innerer Krankheiten.
Thieme, Stuttgart, 1962, S. 478.
- (3) STEPHENS, D.J. and N.L. KALTREIDER:
Therapeutic use of venesection in polycythemia.
Ann. Int. Med. 10, 1565 (1937).
- (4) JAKOBSON, L.O., C.W. GURNEY and E. GOLDWASSER:
"Control of Erythropoiesis"
Yearbook Medical Publishers, Inc. 1960, S. 297.
- (5) GOWIN, R.L. de, C.W. GURNEY:
Hemopoiesis in polycythemia vera after phlebotomy and iron therapy.
Arch. int. Med. 114, 424 (1964).
- (6) CASTLE, W.B.: Polycythemia vera.
W.B. Saunders Company 28, 950 (1961).
- (7) LINKE, A. and H.G. LASCH:
Ein Beitrag zur Chemotherapie der Polycythämia vera.
Dtsch. med. Wschr. 78, 1552 (1953).
- (8) KATSCH, G.: Urethanbehandlung bei Polyglobulie.
Dtsch. Med. Wschr. 74, 135 (1949).
- (9) BEICKERT, A.: Schwere Leberschädigung und Agranulozytose nach Urethanbehandlung bei Polycythämia vera.
Therapie der Gegenwart 89, 375 (1950).
- (10) ISAACS, R.: Treatment of polycythemia with daraprim.
J. Amer. Med. Ass. 156, 1491 (1954).
- (11) KLEINFELDER, H. und H. BRACHARZ:
Erfahrungen in der Behandlung der Polycythämia vera mit Daraprim.
Ärztl. Wschr. 14, 16 (1959).

- (12) KLEINFELDER, H. und H. BRACHARZ:
Behandlung der Polycythämia vera mit Daraprim.
Klin. Wschr. 34, 512 (1956).
- (13) WASSERMANN, L.R.: The treatment of polycythemia vera.
Blood, 10, 657 (1955).
- (14) BEICKERT, A. und D. JORKE:
Die Wirkung von Thiocyanat auf die Polycythämie.
Klin. Wschr. 31, 686 (1953).
- (15) MELCHINGER, G., H. SARRE, L. WALZ und G. ZIMMERMANN:
Über die Behandlung der Hypertonie mit Rhodan.
Dtsch. Med. Wschr. 77, 990 (1952).
- (16) RAWSON, R. W., S. HERTZ and J. H. MEANS:
"Thiozyanat als P. v. - Therapeuticum"
C. Clin. Invest. 21, 624 (1942).
- (17) HELWIG, B.:
Moderne Arzneimittel.
Stuttgart 1961, S. 857 A. Cytostatica.
- (18) PATERSON, E., P. B. KUNKLER and A. L. WALPOLE:
Triethylene melamine in human malignant disease.
Brit. Med. J. I, 59 (1953).
- (19) SCHULZE, E., R. FRANKE und F. H. THIELE:
Über die therapeutische Wirkung von Triäthylenmelamin bei Hämoblastosen
Arztl. Wschr. 8, 690 (1953).
- (20) ROSENTHAL, N. and R. L. ROSENTHAL:
Treatment of polycythaemia vera with triethylene melamine.
Arch. of Int. Med. 90, 379 (1952).
- (21) SHULLENBERGER, C. C., D. HOUSTON and C. H. WATKINS:
Effects of Nitrogen Mustard on the bone marrow in Polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 33, 841 (1950).

- (22) IVERSEN, K. and E. MEULENGRACHT:
Oral treatment of polycythemia vera with (R 48).
Brit. Med. J. II, 510 (1951).
- (23) PIPER, J. :
Polycythemia vera behandelt mit Erysan.
Nord. Med. 51, 303 (1954).
- (24) SPERLICH, W. :
Beitrag zur Behandlung der Polycythämia vera mit
Stickstofflost.
Med. Klin. 44, 1533 (1949).
- (25) LEONARD, B.J., M. C.G. ISRAELS and J.F. WILKINSON:
Treatment of Hodgkins granuloma, chronic lymphatic
leucemia, polycythemia vera and other reticulososes
with triethylenethiophosphoramide.
Lancet II, 271, 1017 (1956).
- (26) WALD, N., T. HOSHINO and M.E. SEARS:
The therapy of polycythemia vera with myleran.
Blood 13, 757 (1958).
- (27) MAURICE, P.A., Y. BOREL et R.A. COLLET:
Etude à l'aide du Fe^{59} du Fe^{59} de l'erythrocinétique
des polyglobulies essentielles et de ses modifications
sous myleran.
Helv. Med. Acta 28, 545 (1961).
- (28) GERHARTZ, H., K.H. BLUM und H. COPER:
Zur Chemotherapie bei Hämoblastosen und Carci-
nomen mit dem Methylhydrazinderivat Ro 4 - 6467.
Verh. dtsh. ges. Inn. Med. 70, 244 (1964).
- (29) BARLOW, A.M., J. T. LEEMING and F.J. WILKINSON:
Mannomustine in treatment of leucemias, poly-
cythemia and malignant disorders.
Brit. Med. Journ. 208, II (1959).
- (30) MONTO, W.R., A. TENPAS, J.D. BATTLE jr., R.J. ROHN, J. LOUIS
and N.B. LOUIS:
A - 8103 in Polycythemia.
J. A. M. A. 190, 833 (1964).
- (31) HEILMEYER, L. :
Radioisotope - Behandlung bei Blutkrankheiten.
Strahlentherapie 91, 81 (1953).

- (32) HORST, W. : Zur Therapie der Polycythämie mit künstlichen Radioisotopen.
Strahlentherap. 85, 196 (1951).
- (33) FINZE, H. : Zur Röntgenganzbestrahlung der chronischen lymphat. Leukämie und Polycythämie.
Strahlentherapie 101, 88 (1956).
- (34) SGALITZER, M. : Praktische Anwendung der Röntgentotalbestrahlung bei Polycythämie und chron. Leukämien.
Strahlentherapie 56, 341 (1956).
- (35) KRÜGER, H. H. : Ein Beitrag zur Behandlung der Polycythämia vera mit dem Präparat "Thorium - x".
Ärztl. Wschr. 6, 449 (1951).
- (36) HEILMEYER, L. : Radioisotopenbehandlung bei Blutkrankheiten.
Strahlentherapie 91, 81 (1953).
- (37) PABST, H. W. und T. KELLERMANN:
Die P^{32} -Behandlung der Polycythämia vera.
Ärztl. Forschung 17, 251 (1963).
- (38) WASCHULEWSKI, H. und W. DÖRFFEL:
Erfahrungen mit P^{32} bei Polycythämien.
Strahlentherapie 105, 87 (1958).
- (39) ODENTHAL, F. : Über die therapeutische Anwendung von radioaktivem Phosphor bei der Polycythämia vera.
Dtsch. Med. Wschr. 76, 765 (1951).
- (40) BUSCHMANN, O. und A. KAESTNER:
Erfahrungen mit der Radiophosphorbehandlung bei der Polycythämia vera.
Strahlentherapie 115, 303 (1961).
- (41) GOLDECK, H., F. GROTH, H. HENNING und W. HORST:
Strahlentherapie mit Radiophosphor bei Polycythämia vera.
Klin. Wschr. 30, 28 (1952).
- (42) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia.
Grune & Stratton, New York, 1955.

- (43) DOERING, P. : Die Therapie der Polycythämia vera mit radioaktivem Phosphor P^{32} .
Klin. Wschr. 34, 1165 (1956).
- (44) WOLFERS, H. : Die Behandlung der Polycythämia vera unter Berücksichtigung atypischer Verlaufsformen.
Die Medizinische 1957, 1482.
- (45) HERMAN SKY, F., B. WIEDERMANN, L. DONNER und P. PUDLAK:
Erfahrungen bei der Behandlung mit radioaktivem Phosphor bei primärer Polycythämie.
Z. ges. Inn. Med. 14, 591 (1959).
- (46) PABST, H. W., R. MARX und H. CRAMER;
Neuere Erfahrungen bei der Behandlung der Polycythämie mit radioaktivem Phosphor.
Med. Klin. 48, 274 (1953).
- (47) HENNIG, K., W. G. FRANKE und M. STRIETZEL:
Eigene Erfahrungen mit der Radiophosphorbehandlung bei der Polycythämia vera.
Z. ges. Inn. Med. 20, 14 (1965)
- (48) LE ROY, G. V. : Behandlung von Blutkrankheiten mit radioaktivem Phosphor.
Proc. Intern. Med. Chicago 18, 63 (1950).
- (49) STECHER, G., H. WOLFERS, und P. NETTESHEIM:
Polycythämia vera.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1899 (1961)
- (50) TINNEY, W. S., B. E. HALL and H. Z. GRIFFIN:
Hematologic complications of polycythemia vera.
Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 18, 227 (1943).
- (51) HEILMEYER, L. und W. KEIDERLING:
"Blutkrankheiten". Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
2. Band, 2. Aufl.
Springer Verlag, Berlin, 1960.
- (52) REINHARD, E. H. : Review of radioactive phosphorus therapy of polycythemia vera, chronic leucemia and the malignant lymphomas.
Amer. Rad. Soc., Atlantic City, 1949.

- (53) PABST, H.W., Ch. STROHM und T. KELLERMANN:
Therapie der Polycythämia vera.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 1206 (1960).
- (54) PLATT, W.R.: Effects of radioactive phosphorus on normal tissues.
Arch. Path. 43, 1 (1947).
- (55) PRIBILLA, W. und H. WOLFERS:
Das Verhalten des Serumeisens bei Polycythämikern vor und während der Behandlung mit radioaktivem Phosphor.
Klin. Wschr. 33, 960 (1955).
- (56) VARELA, J.E., E.M. ROCHNA VIOLA, A.O. CARMENA, M.A. ETCHEVERRY and S. KREMENCHUZYK:
Polycythemia vera, results of repeated radioisotope studies in 53 patients during a five - year period.
Nuklearmedizin 3, 1 (1963).
- (57) KEISER, G. und U. ALSLEBEN:
Alkalische Leukozytenphosphatase und Blutkrankheiten.
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1 (1963).
- (58) ERF, L.A.: Radioactive phosphorus in treatment of primary polycythemia.
Prog. in Hemat. 1, 153 (1956).
- (59) HEMPLEMAN, L.A., E.H. REINHARD, C.V. MOORE, O.S. BIERBAUM and S. MOORE:
Hematologic complications of therapy with radioactive phosphorus.
J. Lab. Clin. Med. 29, 1020 (1944).
- (60) TUBIANA, M., J. GAZEL:
Action du phosphore radioactif sur la polyglobulie essentielle et l'augmentation du nombre des plaquettes.
Presse Med. 1955, 851.
- (61) STROEBEL, C.F.: Current status of radiophosphorus therapy.
Proc. of the Staff. Meet., Mayo Clin. 29, 1 (1954).

- (62) HEILMEYER, L. und A. HITTMAYER:
Handbuch d. ges. Hämatol.
3. Bd. Spez. Hämatol., 1. Teil, S. 255.
Urban & Schwarzenberg,
München - Berlin (1960).
- (63) VIDEBAEK, A.: Polycythemia vera.
Acta Med. Scand. 3, 138 (1950).
- (64) BRAUNBEHRENS von, H.:
Die Strahlenbehandlung der Polycythämie im
Handbuch der inn. Med., Blut- und Blutkrank-
heiten,
Heilmeyer, L. und H. Begemann.
Springer Verlag 1951.
- (65) LÜDIN, M.: Zur Kenntnis der Symptomatologie und Thera-
pie der primären Polycythämie.
Z. klin. Med. 84, 460 (1917).
- (66) PABST, H. W., C. STROHM und T. KELLERMANN:
Therapie der Polycythämia vera und ihrer
Komplikationen.
Tägl. Praxis 2, 453 (1961).
- (67) BEGEMANN, H. und Mitarbeiter:
Natulan zur Therapie der Polycythämia vera.
Med. Klinik 24, 960 - 64 (1965).
- (68) CALABRESI, P. and O.O. MEYER:
Polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 50, 1182 (1959).
- (69) HORST, H., RÖSLER, H. und H. VILLANUEVA - MEYER:
201 Fälle von Polycythämie; P^{32} - Behand-
lungsergebnisse, Untersuchungen zur Ferro-
kinetik vor, während und nach Therapie und
über erythropoetische Plasmafaktoren.
Radioisotope in der Hämatologie.
I. Internat. Symposium, Freiburg i. Br.,
März 1962, Sonderdruck Nuclearmedizin.
- (70) Eigene Auswertung aus Institut und Poliklinik für physikalische Thera-
pie und Röntgenologie der Universität München.

(71) LUTZ, W.:

Die Polyglobulien

Med. Diss. München (1967).

LEBENS LAUF

Am 27. Februar 1940 kam ich in Marktoberdorf als Tochter des Architekten Xaver Sepp und seiner Ehefrau Maria, geb. Fendt zur Welt. Nach vier Jahren Volksschule trat ich 1950 in das Mädchenrealgymnasium St. Maria in Kaufbeuren ein, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte. Nach einem einjährigen Sprachenstudium begann ich im Wintersemester 1960/61 mit dem Studium der Zahnmedizin an der Universität München, das ich im Januar 1966 mit dem Staatsexamen beendete.

Am 3. Februar 1966 erhielt ich die Bestallung als Zahnärztin. Zur Zeit bin ich als Assistenzzahnärztin in Kempten tätig. Am 28. Juli 1967 verheiratete ich mich mit dem Zahnarzt Walter Lutz.

